

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 00 017.8

Anmeldetag: 03. Januar 2003

Anmelder/Inhaber: Aventis Pharma Deutschland GmbH,
Frankfurt am Main/DE

Bezeichnung: Selektive MMP-13 Inhibitoren

IPC: C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 26. Juni 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Hoß

Selektive MMP-13 Inhibitoren

- 5 Die Erfindung betrifft die Verwendung von Pyrimidin-4,6-dicarbon-säurediamide zur selektiven Inhibition der Kollagenase (MMP 13). Die Pyrimidin-4,6-dicarbon-säurediamide können daher zur Behandlung degenerativer Gelenkerkrankungen eingesetzt werden.

- 10 In Erkrankungen wie Osteoarthritis und Rheuma findet eine Zerstörung des Gelenkes statt, besonders bedingt durch den proteolytischen Abbau von Kollagen durch Kollagenasen. Kollagenasen gehören zur Superfamilie der Metalloproteinasen (MP) bzw. Matrix-Metallproteinasen (MMP). MMP's spalten Kollagen, Laminin, Proteoglykane, Elastin oder Gelatin unter physiologischen Bedingungen und spielen daher eine wichtige Rolle im Knochen und Bindegewebe. Eine Vielzahl von verschiedenen Inhibitoren der MMP's, bzw. der Kollagenasen
15 sind bekannt (EP 0 606 046; WO94/28889). Nachteile der bekannten Inhibitoren der MMP's sind häufig die mangelnde Spezifität der Hemmung für nur eine Klasse der MMP's. Daher hemmen die meisten MMP-Inhibitoren mehrere MMP's gleichzeitig, weil die katalytische Domäne der MMP's eine ähnliche Struktur aufweist. Demzufolge wirken die Inhibitoren in unerwünschter Weise auf viele Enzyme, auch auf solche mit vitaler Funktion ein (Massova I., et al., The FASEB
20 Journal (1998) 12, 1075-1095).

- Es ist bekannt, dass Pyrimidin-4,6-dicarbon-säurediamide und 2,4-substituierte Pyridin-N-oxide die Enzyme Prolin- und Lysinhydroxylase inhibieren und damit eine Hemmung der Kollagenbiosynthese durch Beeinflussung der kollagenspezifischen Hydroxylierungsreaktion
25 bewirken (EP 0418797; EP 0463592). Durch diese Hemmung der Kollagenbiosynthese wird ein nicht funktionsfähiges, unter-hydroxyliertes Kollagenmolekül gebildet, das von den Zellen nur in geringer Menge in den extrazellulären Raum abgegeben werden kann. Das unter-hydroxylierte Kollagen kann außerdem nicht in die Kollagenmatrix eingebaut werden und wird sehr leicht proteolytisch abgebaut. Als Folge dieser Effekte verringert sich insgesamt die Menge des
30 extrazellulär abgelagerten Kollagens. Aus den Patentanmeldungen WO 02/064571 und WO 02/064080 ist bekannt, dass bestimmte Pyridin-2,4-dicarbon-säurediamide und Pyrimidin-4,6-dicarbon-säurediamide allosterische Inhibitoren von MMP 13 sein können.

- 35 In WO 02/064571 werden Pyrimidin-4,6-dicarbon-säure und Pyrimidin-4,6-dicarbon-säure-derivate und deren selektive Inhibition von MMP 13 beschrieben. Auch in EP 0418797 werden Pyrimidin-4,6-dicarbon-säure-derivate beschrieben und ihre hemmende Wirkung auf die

Prolinhydroxylase. Die Inhibition von Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure konnte in eigenen Versuchen bestätigt werden. Nachteil von den Verbindungen, die in WO 02/064571 und EP 0418797 beschrieben werden, ist es daher, dass durch die Hemmung der Prolinhydroxylase die Kollagenbiosynthese ebenfalls gehemmt wird und ein nicht funktionsfähiges, unter-

5 hydroxyliertes Kollagenmolekül gebildet wird, das von den Zellen nur in geringer Menge in den extrazellulären Raum abgegeben werden kann.

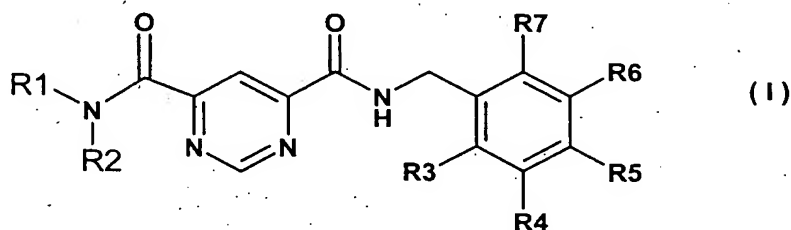
Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher Verbindungen zu finden die zwar selektiv das MMP 13 hemmen, aber nicht die Prolinhydroxylase inhibieren und besser geeignet sind

10 effektiver und spezifischer degenerative Gelenkerkrankungen zu behandeln.

Es wurde nun gefunden, dass die erfindungsgemäß eingesetzten Verbindungen starke Inhibitoren der Matrix-Metalloproteinase 13 sind, während die erfindungsgemäß eingesetzten Verbindungen im wesentlichen unwirksam sind bei den MMP's 3 und 8 und die

15 Prolinhydroxylase nicht inhibieren.

Die Erfindung betrifft daher die Verwendung von Verbindungen der Formel I



und/oder alle stereoisomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I

20

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von Matrix-Metalloproteinase 13 beteiligt ist, wobei

R1 für Wasserstoffatom oder -(C₁-C₆)-Alkyl steht,

25 R2 für -(C₁-C₆)-Alkyl steht, wobei Alkyl ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

1. -C(O)-O-R8, worin R8

1.1) Wasserstoffatom oder

1.2) -(C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

2. -(C₁-C₆)-Alkyl-O-R8, worin R8

2.1) Wasserstoffatom oder

30

2.2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet,

3. $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

3.1) $-(C_2-C_6)$ -Alkyl-C(O)-O-R8, worin R8

3.11) Wasserstoffatom oder

3.12) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet,

3.2) $-O-(C_1-C_6)$ -Alkyl-C(O)-O-R8, worin R8

3.21) Wasserstoffatom oder

3.22) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet,

3.3) $-N(R_{14})-(R_{15})$, worin R14 und R15 zusammen mit dem

Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-

gliedrigen gesättigten Ring bilden, wobei für ein oder zwei

weitere Kohlenstoffatome auch ein Heteroatom aus der Reihe

Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff stehen kann und im Falle von

Stickstoff, die Stickstoffatome unabhängig voneinander

unsubstituiert oder durch (C_1-C_6) -Alkyl substituiert sein können,

3.4) $-(CH_2)_k-N(R_9)-(R_{10})$, worin k für 2, 3, 4 oder 5 steht und R9 und

R10 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

3.41) Wasserstoff oder

3.42) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeuten oder

R9 und R10 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie

gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Ring

bilden, wobei für ein oder zwei weitere Kohlenstoffatome auch

ein Heteroatom aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff

stehen kann und im Falle von Stickstoff, die Stickstoffatome

unabhängig voneinander unsubstituiert oder durch (C_1-C_6) -Alkyl

substituiert sein können,

3.5) $-O-(C_2-C_6)$ -Alkyl-N(R9)-R10, wobei R9 und R10 die oben genannte Bedeutung haben,

3.6) $-N(R_8)-C(O)-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

3.61) Halogen,

- 3.62) Cyano,
- 3.63) Nitro,
- 3.64) Hydroxy,
- 3.65) Amino,
- 3.66) $-C(O)-O-(C_1-C_6)-Alkyl$ oder
- 3.67) $-C(O)-OH$,

4. Het, wobei Het für ein gesättigtes oder ungesättigtes monocyclisches oder bicyclisches, 3- bis 10-gliedriges heterocyclisches Ringsystem steht, das 1, 2 oder 3 identische oder verschiedene Ringheteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist durch

- 4.1) Halogen,
- 4.2) Cyano,
- 4.3) Nitro,
- 4.4) Hydroxy,
- 4.5) Amino,
- 4.6) $-C(O)-O-(C_1-C_6)-Alkyl$,
- 4.7) $-C(O)-OH$,
- 4.8) $-(C_1-C_6)-Alkyl$, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,
- 4.9) $-O-(C_1-C_6)-Alkyl$, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,
- 4.10) Pyridyl oder
- 4.11) Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder ein oder mehrfach und unabhängig voneinander durch einen Rest aus der Reihe Halogen, $(C_1-C_6)-Alkoxy$ und $(C_1-C_6)-Alkyl$ substituiert ist,

und

R3, R4, R5, R6 und R7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 1. Wasserstoffatom,
- 2. Halogen,
- 3. $-(C_1-C_6)-Alkyl$, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiert ist,
- 4. $-O-(C_1-C_6)-Alkyl$, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiert ist, oder

5. -S-(C₁-C₆)-Alkyl stehen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I,

5 wobei

R1 für Wasserstoffatom oder -(C₁-C₄)-Alkyl steht,

R2 für -(C₁-C₄)-Alkyl steht, wobei Alkyl ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

1.-C(O)-O-R₈, worin R₈

10

1.1) Wasserstoffatom oder

1.2) -(C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

2. -(C₁-C₄)-Alkyl-O-R₈, worin R₈

2.1) Wasserstoffatom oder

2.2) -(C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

15

3. Phenyl, worin Phenyl ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

3.1) -(C₂-C₄)-Alkyl-C(O)-O-R₈, worin R₈

3.11) Wasserstoffatom oder

3.12) -(C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

20

3.2) -O-(C₁-C₄)-Alkyl-C(O)-O-R₈, worin R₈

3.21) Wasserstoffatom oder

3.22) -(C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

3.3) -N(R₁₄)-(R₁₅), worin R₁₄ und R₁₅ zusammen mit dem

25

Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Ring bilden, wobei für ein oder zwei weitere Kohlenstoffatome auch ein Heteroatom aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff stehen kann und im Falle von Stickstoff, die Stickstoffatome unabhängig voneinander unsubstituiert oder durch -(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können,

30

3.4) -(CH₂)_k-N(R₉)-(R₁₀), worin k für 2, 3 oder 4 steht und R₉ und R₁₀

gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

3.41) Wasserstoffatom oder

3.42) -(C₁-C₄)-Alkyl bedeuten oder

R9 und R10 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Ring bilden, wobei für ein oder zwei weitere Kohlenstoffatome auch ein Heteroatom aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff stehen kann und im Falle von Stickstoff, die Stickstoffatome unabhängig voneinander unsubstituiert oder durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können,

3.5) -O-(C₂-C₄)-Alkyl-N(R9)-R10, wobei R9 und R10 die oben genannte Bedeutung haben,

3.6) -N(H)-C(O)-(C₁-C₄)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

3.61) Halogen,

3.62) Cyano,

3.63) Nitro,

3.64) Hydroxy,

3.65) Amino,

3.66) -C(O)-O-(C₁-C₆)-Alkyl oder

3.67) -C(O)-OH,

4. Het, wobei Het für Aziridin, Oxiran, Azetidin, Pyrrol, Furan, Thiophen, Dioxol, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Pyridin, Pyran, Thiopyran, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperidin, 1,4-Dioxin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, Tetrazol, Indol, Isoindol, Benzofuran, Benzothiophen, 1,3-Benzodioxol, Benzo[1,4]dioxin, 4H-Benzo[1,4]oxazin, Indazol, Benzimidazol, Benzoxazol, Benzothiazol, Chinolin, Isochinolin, Chroman, Isochroman, Cinnolin, Chinazolin, Chinoxalin, Phthalazin, Pyridoimidazol, Pyridopyridin, Pyridopyrimidin steht und Het unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

4.1) Halogen,

4.2) Amino,

4.3) -C(O)-O-(C₁-C₄)-Alkyl,

4.4) -C(O)-OH,

4.5) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen

4.6) $-O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,

4.7) Pyridyl oder

4.8) Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder ein oder mehrfach und unabhängig voneinander durch einen Rest aus der Reihe Halogen, $-(C_1-C_4)$ -Alkoxy und $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist, und

10 R3, R4, R5, R6 und R7 gleich oder verschieden sind und für

1. Wasserstoffatom,

2. Halogen,

3. $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiert ist, oder

15 4. $-O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiert ist, stehen,

und/oder alle stereoisomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische diese Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von Matrix-Metalloproteinase 13 beteiligt ist.

25 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I, wobei

R1 für Wasserstoffatom steht,

R2 für $-(C_1-C_2)$ -Alkyl steht, wobei Alkyl ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

1. Phenyl, worin Phenyl ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

1.1) $-(C_2-C_4)$ -Alkyl-C(O)-O-R8, worin R8

1.11) Wasserstoffatom oder

1.12) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeutet,

1.2) $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl-C(O)-O-R8, worin R8

1.21) Wasserstoffatom oder

1.22) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeutet,

1.3) $-N(R_{14})-(R_{15})$, worin R_{14} und R_{15} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Rest bilden, der sich von Pyrrolidin, Piperidin, Pyrazolidin, Pyrazin, Tetrazin, Imidazolidin, Piperazin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazolidin oder Thiomorpholin ableiten lässt und im Falle von Stickstoff, die Stickstoffatome unabhängig voneinander unsubstituiert oder durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein können,

1.4) $-(CH_2)_k-N(R_9)-(R_{10})$, worin k für 2, 3 oder 4 steht und R_9 und R_{10} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

1.41) Wasserstoffatom oder

1.42) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeuten oder

R_9 und R_{10} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Rest bilden, der sich von Pyrrolidin, Piperidin, Pyrazolidin, Pyrazin, Tetrazin, Imidazolidin, Piperazin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazolidin oder Thiomorpholin ableiten lässt und im Falle von Stickstoff, die Stickstoffatome unabhängig voneinander unsubstituiert oder durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sein können,,

1.5) $-O-(C_2-C_4)$ -Alkyl- $N(R_9)-R_{10}$, wobei R_9 und R_{10} die oben genannte Bedeutung haben,

1.6) $-N(H)-C(O)-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

1.61) Halogen,

1.62) $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder

1.63) $-C(O)-OH$,

2. Het, wobei Het für Pyrrol, Furan, Thiophen, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Pyridin, Pyridazin, Pyrimidin, steht und Het unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

2.1) Halogen,

2.2) Amino,

2.3) $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

2.4) -C(O)-OH,

2.5) -(C₁-C₄)-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,

2.6) -O-(C₁-C₄)-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,

2.7) Pyridyl,

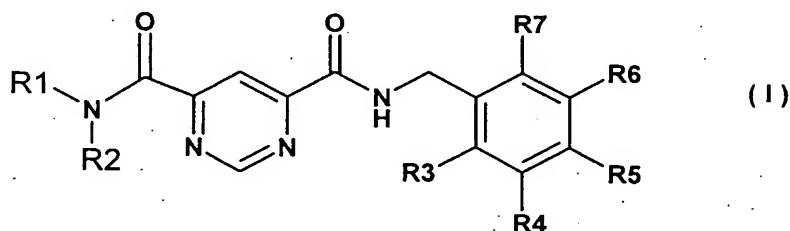
2.8) Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder ein oder mehrfach und unabhängig voneinander durch einen Rest aus der Reihe Halogen, -(C₁-C₄)-Alkoxy und -(C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist, und

R₃, R₄, R₅, R₆ und R₇ gleich oder verschieden sind und für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. Methyl,
4. Trifluormethyl,
5. Methoxy oder
6. Trifluormethoxy, stehen

und/oder alle stereoisomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische diese Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von Matrix-Metalloproteinase 13 beteiligt ist.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verbindung der Formel I



und/oder alle stereoisomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

R1 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_6)$ -Alkyl steht,

R2 für $-(C_1-C_6)$ -Alkyl steht, wobei Alkyl ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

1. $-C(O)-O-R_8$, worin R_8

1.1) Wasserstoffatom oder

1.2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet,

2. $-(C_1-C_6)$ -Alkyl- $O-R_8$, worin R_8

2.1) Wasserstoffatom oder

2.2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet,

3. $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

3.1) $-(C_2-C_6)$ -Alkyl- $C(O)-O-R_8$, worin R_8

3.11) Wasserstoffatom oder

3.12) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet,

3.2) $-O-(C_1-C_6)$ -Alkyl- $C(O)-O-R_8$, worin R_8

3.21) Wasserstoffatom oder

3.22) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet,

3.3) $-N(R_{14})-(R_{15})$, worin R_{14} und R_{15} zusammen mit dem

Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-

gliedrigen gesättigten Ring bilden, wobei für ein oder zwei

weitere Kohlenstoffatome auch ein Heteroatom aus der Reihe

Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff stehen kann und im Falle von

Stickstoff, die Stickstoffatome unabhängig voneinander

unsubstituiert oder durch (C_1-C_6) -Alkyl substituiert sein können,

3.4) $-(CH_2)_k-N(R_9)-(R_{10})$, worin k für 2, 3, 4 oder 5 steht und R_9 und

R_{10} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

3.41) Wasserstoff oder

3.42) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeuten oder

R_9 und R_{10} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie

gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Ring

bilden, wobei für ein oder zwei weitere Kohlenstoffatome auch

ein Heteroatom aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff

stehen kann und im Falle von Stickstoff, die Stickstoffatome

unabhängig voneinander unsubstituiert oder durch (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein können,

3.5) -O-(C₂-C₆)-Alkyl-N(R₉)-R₁₀, wobei R₉ und R₁₀ die oben genannte Bedeutung haben,

3.6) -N(R₈)-C(O)-(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

3.61) Halogen,

3.62) Cyano,

3.63) Nitro,

3.64) Hydroxy,

3.65) Amino,

3.67) -C(O)-O-(C₁-C₆)-Alkyl oder

3.68) -C(O)-OH,

4. Het, wobei Het für ein gesättigtes oder ungesättigtes monocyclisches oder bicyclisches, 3- bis 10-gliedriges heterocyclisches Ringsystem steht, das 1, 2 oder 3 identische oder verschiedene Ringheteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist durch

4.1) Halogen,

4.2) Cyano,

4.3) Nitro,

4.4) Hydroxy,

4.5) Amino,

4.6) -C(O)-O-(C₁-C₆)-Alkyl,

4.7) -C(O)-OH,

4.8) -(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,

4.9) -O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,

4.10) Pyridyl oder

4.11) Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder ein oder mehrfach und unabhängig voneinander durch einen Rest aus der Reihe Halogen, (C₁-C₆)-Alkoxy und (C₁-C₆)-Alkyl substituiert ist, und

R3, R4, R5, R6 und R7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiert ist,
4. $-O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiert ist, oder
5. $-S-(C_1-C_6)$ -Alkyl stehen.

10 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verbindung der Formel I, wobei

R1 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht,

R2 für $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht, wobei Alkyl ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

1. $-C(O)-O-R_8$, worin R8

- 1.1) Wasserstoffatom oder
- 1.2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeutet,

2. $-(C_1-C_4)$ -Alkyl- $O-R_8$, worin R8

- 2.1) Wasserstoffatom oder
- 2.2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeutet,

3. Phenyl, worin Phenyl ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

3.1) $-(C_2-C_4)$ -Alkyl- $C(O)-O-R_8$, worin R8

- 3.11) Wasserstoffatom oder
- 3.12) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeutet,

3.2) $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl- $C(O)-O-R_8$, worin R8

- 3.21) Wasserstoffatom oder
- 3.22) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeutet,

3.3) $-N(R_{14})-(R_{15})$, worin R14 und R15 zusammen mit dem

Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Ring bilden, wobei für ein oder zwei weitere Kohlenstoffatome auch ein Heteroatom aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff stehen kann und im Falle von Stickstoff, die Stickstoffatome unabhängig voneinander unsubstituiert oder durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sein können,

3.4) $-(CH_2)_k-N(R_9)-(R_{10})$, worin k für 2, 3 oder 4 steht und R₉ und R₁₀ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

3.41) Wasserstoffatom oder

3.42) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeuten oder

5

R₉ und R₁₀ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Ring bilden, wobei für ein oder zwei weitere Kohlenstoffatome auch ein Heteroatom aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff stehen kann und im Falle von Stickstoff, die Stickstoffatome unabhängig voneinander unsubstituiert oder durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein können,

10

3.5) $-O-(C_2-C_4)$ -Alkyl-N(R₉)-R₁₀, wobei R₉ und R₁₀ die oben genannte Bedeutung haben,

15

3.6) $-N(H)-C(O)-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

3.61) Halogen,

3.62) Cyano,

3.63) Nitro,

3.64) Hydroxy,

3.65) Amino,

3.67) $-C(O)-O-(C_1-C_6)$ -Alkyl oder

3.68) $-C(O)-OH$,

20

25

4. Het, wobei Het für Aziridin, Oxiran, Azetidin, Pyrrol, Furan, Thiophen, Dioxol, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Pyridin, Pyran, Thiopyran, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperidin, 1,4-Dioxin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, Tetrazol, Indol, Isoindol, Benzofuran, Benzothiophen, 1,3-Benzodioxol, Benzo[1,4]dioxin, 4H-Benzo[1,4]oxazin, Indazol, Benzimidazol, Benzoxazol, Benzothiazol, Chinolin, Isochinolin, Chroman, Isochroman, Cinnolin, Chinazolin, Chinoxalin, Phthalazin, Pyridoimidazol, Pyridopyridin, Pyridopyrimidin steht und

30

Het unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

- 4.1) Halogen,
- 4.2) Amino,
- 4.3) $-C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkyl$,
- 4.4) $-C(O)-OH$,
- 4.5) $-(C_1-C_6)-Alkyl$, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen
- 4.6) $-O-(C_1-C_6)-Alkyl$, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,
- 4.7) Pyridyl oder
- 4.8) Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder ein oder mehrfach und unabhängig voneinander durch einen Rest aus der Reihe Halogen, $-(C_1-C_4)-Alkoxy$ und $-(C_1-C_4)-Alkyl$ substituiert ist, und

R3, R4, R5, R6 und R7 gleich oder verschieden sind und für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. $-(C_1-C_6)-Alkyl$, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiert ist, oder
4. $-O-(C_1-C_6)-Alkyl$, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiert ist, stehen,

und/oder alle stereoisomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische diese Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verbindung der Formel I, wobei

- 30 R1 für Wasserstoffatom steht,
- R2 für $-(C_1-C_2)-Alkyl$ steht, wobei Alkyl ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

1. Phenyl, worin Phenyl ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

1.1) $-(C_2-C_4)-Alkyl-C(O)-O-R8$, worin R8

1.11) Wasserstoffatom oder

1.12) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeutet,

1.2) $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl- $C(O)-O-R_8$, worin R_8

1.21) Wasserstoffatom oder

1.22) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeutet,

5

1.3) $-N(R_{14})-(R_{15})$, worin R_{14} und R_{15} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Rest bilden, der sich von Pyrrolidin, Piperidin, Pyrazolidin, Pyrazin, Tetrazin, Imidazolidin, Piperazin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazolidin oder Thiomorpholin ableiten lässt und im Falle von Stickstoff, die Stickstoffatome unabhängig voneinander unsubstituiert oder durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein können,

10

1.4) $-(CH_2)_k-N(R_9)-(R_{10})$, worin k für 2, 3 oder 4 steht und R_9 und R_{10} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

1.41) Wasserstoffatom oder

15

1.42) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeuten oder

R_9 und R_{10} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Rest bilden, der sich von Pyrrolidin, Piperidin, Pyrazolidin, Pyrazin, Tetrazin, Imidazolidin, Piperazin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazolidin oder Thiomorpholin ableiten lässt und im Falle von Stickstoff, die Stickstoffatome unabhängig voneinander unsubstituiert oder durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sein können,,

20

1.5) $-O-(C_2-C_4)$ -Alkyl- $N(R_9)-R_{10}$, wobei R_9 und R_{10} die oben genannte Bedeutung haben,

25

1.6) $-N(H)-C(O)-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

1.61) Halogen,

1.62) $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder

30

1.63) $-C(O)-OH$,

2. Het, wobei Het für Pyrrol, Furan, Thiophen, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Pyridin, Pyridazin, Pyrimidin, steht und Het unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

35

2.1) Halogen,

2.2) Amino,

2.3) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$,

2.4) $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$,

5

2.5) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,

2.6) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,

2.7) Pyridyl,

10

2.8) Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder ein oder mehrfach und unabhängig voneinander durch einen Rest aus der Reihe Halogen, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkoxy}$ und $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ substituiert ist, und

R3, R4, R5, R6 und R7 gleich oder verschieden sind und für

15

1. Wasserstoffatom,

2. Halogen,

3. Methyl,

4. Trifluormethyl,

5. Methoxy oder

20

6. Trifluormethoxy, stehen

und/oder alle stereoisomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische diese Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I.

25

Unter dem Begriff "Halogen" wird Fluor, Chlor, Brom oder Jod verstanden.

Unter dem Begriff „ $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$ “ werden im weitesten Sinn Kohlenwasserstoffreste mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 Kohlenstoffatomen verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist oder die aus cyclischen Kohlenwasserstoffgruppen bestehen oder aus Kombinationen von

30

linearen und cyclischen Gruppen. Beispielsweise können lineare und verzweigte

Kohlenwasserstoffreste Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl, Butyl, tertiär-Butyl, Pentyl oder Hexyl sein, cyclische Gruppen können Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl sein, eine Kombination aus linearen und cyclischen Resten kann Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl oder Cyclopentylmethyl sein.

Unter dem Begriff " R4 und R5 oder R5 und R6 zusammen mit den Kohlenstoffatomen an die sie jeweils gebunden sind einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden, der aromatisch oder gesättigt ist und Null, ein oder zwei Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält"

5 Piperidin, Dioxan, Tetrahydropyridin, Pyrazol, Imidazol, Pyrazolin, Imidazolin, Pyrazolidin, Imidazolidin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Pyran, Furan, Dihydrofuran, Tetrahydrofuran, Oxazol, Isoxazol, 2-Isoxazolin, Isoxazolidin, Morpholin, Oxothiolan, Thiopyran, Thiazol, Isothiazol, 2-Isothiazolin, Isothiazolidin oder Thiomorpholin ableiten lassen.

Unter dem Begriff „-(C₆-C₁₄)-Aryl“ werden aromatische Kohlenstoffreste verstanden mit 6 bis 14

10 Kohlenstoffatomen im Ring. -(C₆-C₁₄)-Arylreste sind beispielsweise Phenyl, Naphthyl, zum Beispiel 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Biphenyl, zum Beispiel 2-Biphenyl, 3-Biphenyl und 4-Biphenyl, Anthryl oder Fluorenyl. Biphenylreste, Naphthylreste und insbesondere Phenylreste sind bevorzugte Arylreste.

Unter dem Begriff „Het“ wird ein gesättigtes oder ungesättigtes monocyclisches oder bicyclisches,

15 3- bis 10-gliedriges heterocyclisches Ringsystem verstanden, das 1, 2 oder 3 identische oder verschiedene Ringheteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält. Het enthält im zugrunde liegenden monocyclischen oder bicyclischen heterocyclischen Ringsystem 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 Ringatome. Das monocyclische Ringsystem kann ein 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedriger Ring sein. Im bicyclischen Het können zwei Ringe miteinander verknüpft sein, von denen einer ein 5-gliedriger oder 6-gliedriger heterocyclischer Ring sein kann und der andere ein 5- oder 6-gliedriger heterocyclischer oder carbocyclischer Ring sein kann. Eine bicyclische Het Gruppe kann beispielsweise aus 8, 9 oder 10 Ringatomen bestehen.

Het beinhaltet gesättigte heterocyclische Ringsysteme, die in den Ringen keine Doppelbindung besitzen und ebenso ungesättigte heterocyclische Ringsysteme einschließlich mono-ungesättigte

25 und poly-ungesättigte heterocyclische Ringsysteme, die eine oder mehrere Doppelbindungen besitzen und ein stabiles Ringsystem ausbilden. Ungesättigte Ringe können teilweise ungesättigt sein oder ein aromatisches System bilden. In der Het Gruppe sind identische oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Beispiele von Heterocyclen, aus denen die Het Gruppe abgeleitet werden kann sind die Reste Acridinyl, Benzimidazolyl,

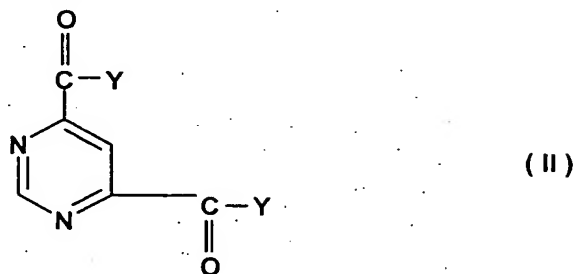
30 Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Benzimidazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Decahydrochinolinyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiazinyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuran, Fuaranyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl,

35 Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolyl, Isoxazolyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl,

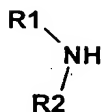
- 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridooxazole, Pyridoimidazole,
- 5 Pyridothiazole, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinoliziny, Chinoxaliny, Chinuclidinyl, Tetrahydrofuranly, Tetrahydroisochinoliny, Tetrahydrochinoliny, 6H-1,2,5-Thiadiaziny, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienothiazolyl, Thienooxazolyl, Thienoimidazolyl, Thiophenyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl.
- 10 Bevorzugt sind Pyridyl; wie 2-Pyridyl, 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl; Pyrrolyl; wie 2-Pyrrolyl und 3-Pyrrolyl; Furyl; wie 2-Furyl und 3-Furyl; Thienyl; wie 2-Thienyl und 3-Thienyl; Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Tetrazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzofuranly, Benzothiophenyl, 1,3-Benzodioxolyl, Indazolyl,
- 15 Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chromanyl, Isochromanyl, Cinnolinyl, Chinazolinyl, Chinoxaliny, Phthalazinyl, Pyridoimidazolyl, Pyridopyridinyl, Pyridopyrimidinyl, Purinyl und Pteridinyl.

- Insbesondere bevorzugt ist ein Het aus der Gruppe Aziridin, Oxiran, Azetidin, Pyrrol, Furan,
- 20 Thiophen, Dioxol, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Pyridin, Pyran, Thiopyran, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, 1,4-Dioxin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, Indol, Isoindol, Benzofuran, Benzothiophen, 1,3-Benzodioxol, Benzo[1,4]dioxin, 4H-Benzo[1,4]oxazin, Indazol, Benzimidazol,
- 25 Benzoxazol, Benzothiazol, Chinolin, Isochinolin, Chroman, Isochroman, Cinnolin, Chinazolin, Chinoxalin, Phthalazin, Pyridoimidazole, Pyridopyridine, Pyridopyrimidine, etc. und ebenso Ringsysteme, die sich aus den aufgeführten Heterocyclen durch Verknüpfung oder Ankondensation mit einem carbocyclischen Ring ergeben, wie beispielsweise benzo-anellierte, cyclopenta-kondensierte, cyclohexa-kondensierte oder cyclohepta-kondensierte Derivate dieser
- 30 Heterocyclen. Geeignete Stickstoffheterocyclen können ebenfalls als N-Oxide oder als quartäre Salze, in denen ein geeignetes Stickstoffatom durch -(C₁-C₄)-Alkylreste alkyliert ist, vorliegen. Die Het Gruppen können unsubstituiert oder entsprechend den aufgeführten Definitionen substituiert sein.

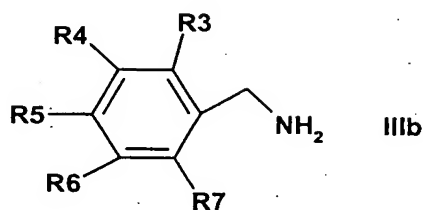
Die Verbindungen der Formel I lassen sich beispielsweise dadurch herstellen, dass man eine Verbindung der Formel II



- 5 a) mit einer Verbindung der Formel IIIa oder IIIb



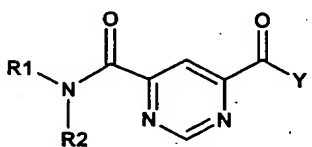
IIIa



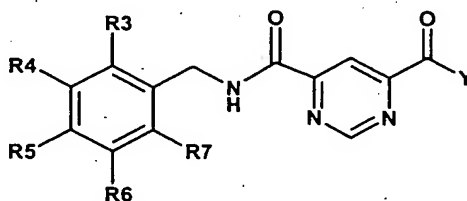
IIIb

umsetzt, wobei R1, R2, R3, R4, R5, R6 und R7 die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Y Halogen, Hydroxyl oder C₁-C₄-Alkoxy ist oder zusammen mit der Carbonylgruppe einen Aktivester oder ein gemischtes Anhydrid bildet, wobei eine Verbindung der Formel I gebildet wird und die Reaktionsprodukte gegebenenfalls in ihre physiologisch verträglichen Salze überführt, oder

- b) eine Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel IIIa oder IIIb zu einer Verbindung der Formel IVa oder IVb.



(IVa)



(IVb)

umsetzt, wobei R1 bis R7 die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Y Halogen, Hydroxyl oder C₁-C₄-Alkoxy ist oder zusammen mit der Carbonylgruppe einen Aktivester oder ein gemischtes Anhydrid bildet und die Verbindung der Formel IVa oder IVb gegebenenfalls reinigt und anschließend mit einer Verbindung der Formel IIIa oder IIIb in eine Verbindung der Formel I überführt.

Im Folgenden wird die Herstellung von Verbindungen gemäß Formel I und die Herstellung der dafür benötigten Ausgangssubstanzen – sofern sie nicht käuflich sind – näher beschrieben.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen gelingt am einfachsten dadurch, dass die beiden Komponenten, das Pyrimidin-Derivat gemäß Formel (II) und das Amin gemäß Formel IIIa oder IIIb in äquimolaren Mengen zusammengegeben werden und bei Temperaturen zwischen – 30 °C bis 150 °C, bevorzugt bei 20 °C bis 100 °C zu Verbindung der Formel IVa oder IVb umgesetzt werden und anschließend die Verbindungen der Formel IVa oder IVb mit bis zu einer äquimolaren Menge vom Amin gemäß Formel IIIb oder IIIa in analoger Weise umgesetzt werden.

Die Beendigung der Reaktion lässt sich beispielsweise mittels Dünnschichtchromatographie oder HPLC-MS bestimmen. Eine Variante dieses Verfahrens besteht darin, dass man in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Diethylether, Dimethoxyethan oder Tetrahydrofuran, chlorierten Kohlenwasserstoffen wie Methylenchlorid, Chloroform, Tri- oder Tetrachlorethylen, Benzol, Toluol oder auch polaren Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, Aceton oder Dimethylsulfoxid arbeitet. Die Reaktionstemperaturen liegen dabei zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, wobei Temperaturen im Bereich von Raumtemperatur bis 130 °C besonders bevorzugt sind.

Ebenso kann die Umsetzung über ein gemischtes Anhydrid wie Chlorameisensäure-ethylester oder über einen aktiven Ester wie Paranitrophenylester ($Y = \text{ClCH}_2\text{-COO}$ oder $\text{NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-O}$) erfolgen. Entsprechende Methoden sind bekannt und in der Literatur beschrieben.

Ebenso kann die Umsetzung einer Verbindung der Formel II oder einer Verbindung der Formel IVa oder IVb mit einem Amin der Formel IIIa oder IIIb erfolgen, falls Y für OH steht und die entsprechende Carbonsäure durch gebräuchliche Kopplungsreagenzien in situ aktiviert wird. Solche Kopplungsreagentien sind beispielsweise Carbodiimide wie Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder N,N'-Carbonyldiazole wie N,N'-Carbonyldiimidazol oder ein Uronium Salz wie O-((Cyano(ethoxycarbonyl)methylen)-amino)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborat (TOTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphat (HATU). Entsprechende Methoden sind bekannt.

Falls Amine der Formel IIIa oder IIIb nicht käuflich sind, lassen sie sich aus entsprechenden käuflichen Ausgangsverbindungen nach literaturbekannten Methoden herstellen. Geeignete Ausgangsverbindungen für Amine sind beispielsweise Nitrile, Nitro-Verbindungen, Carbonsäureamide, Carbonsäureester, Carbonsäuren, Aldehyde und Bromide. Nitrile, Nitro-Verbindungen und Carbonsäureamide können nach bekannten Methoden zu Aminen reduziert werden. Carbonsäuren und Carbonsäureester können in die Carbonsäureamide überführt

werden. Aldehyde können über eine reduktive Aminierung mit $\text{NH}_4\text{Ac}/\text{NaBH}_4$ direkt zu den Aminen überführt werden oder mit Hydroxylamin zunächst zu den Oximen und dann durch Reduktion zu den Aminen überführt werden.

- 5 Gegebenenfalls kann die Umsetzung auch in Gegenwart von Basen erfolgen. Als zusätzliche Basen kommen beispielsweise Carbonate oder Hydrogencarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, oder tertiäre Amine, wie Triethylamin, Tributylamin, Ethyldiisopropylamin oder heterocyclische Amine wie N-Alkylmorpholin, Pyridin, Chinolin oder Dialkylaniline in Betracht.

10

Gegebenenfalls kann die Aufarbeitung der Produkte, insbesondere die Verbindung der Formel IVa oder IVb, beispielsweise durch Extraktion oder Chromatographie z. B. über Kieselgel erfolgen. Das isolierte Produkt kann umkristallisiert und gegebenenfalls mit einer geeigneten Säure zu einem physiologisch verträglichen Salz umgesetzt werden. Als geeignete Säuren

- 15 kommen beispielsweise in Betracht:

Mineralsäuren, wie Chlorwasserstoff- und Bromwasserstoffsäure sowie Schwefel-, Phosphor-, Salpeter- oder Perchlorsäure oder organische Säuren wie Ameisen-, Essig-, Propion-, Bernstein-, Glykol-, Milch-, Äpfel-, Wein-, Zitronen-, Malein-, Fumar-, Phenylessig-, Benzoe-, Methansulfon-, Toluolsulfon-, Oxal-, 4-Aminobenzoe-, Naphthalin-1,5-disulfon- oder Ascorbinsäure.

20

Die Ausgangsverbindungen der Formel IIIa oder IIIb können, soweit sie nicht käuflich sind, einfach synthetisiert werden (z. B. Organikum, Organisch Chemisches Grundpraktikum, 15. Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 1976; eine Übersicht über die verschiedenen Möglichkeiten findet sich im Methodenregister, S. 822).

25

Die Ausgangsverbindungen der Formel (II) erhält man beispielsweise durch Umsetzung von Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure, bzw. Pyridin-2,4-dicarbonsäure, zu dem entsprechenden Pyrimidin-4,6-dicarbonsäurehalogenid bzw. Pyridin-2,4-dicarbonsäurehalogenid, bevorzugt – chlorid (nach literaturbekannten Verfahren), vorzugsweise in Gegenwart eines Katalysators wie

30 Dimethylformamid. Dieses Säurehalogenid kann dann beispielsweise entweder mit einem geeigneten Alkohol, z. B. Paranitrobenzylalkohol zu dem entsprechenden Aktivester, oder aber mit niederen Alkoholen wie Methanol oder Ethanol zu den entsprechenden Estern umgesetzt werden. Ebenso kann die Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure auch zunächst unter Zusatz einer geeigneten Carbonsäure oder eines Carbonsäureesters wie Chlorameisensäureethylester in ein

35 gemischtes Anhydrid überführt werden, welches dann mit den Aminen der Verbindung der

Formeln IIIa oder IIIb und (IVa oder IVb zu den erfindungsgemäßen Produkten umgesetzt wird. Eine entsprechende Methode ist ebenfalls in der Literatur beschrieben.

Die Herstellung der Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure erfolgt nach literaturbekannten Verfahren, beispielsweise durch Oxidation von 4,6-Dimethylpyrimidin, welches seinerseits beispielsweise erhältlich ist durch katalytische Hydrierung von käuflich erhältlichem 2-Mercapto-4,6-dimethylpyrimidin.

Sofern Verbindungen der Formel I diastereoisomere oder enantiomere Formen zulassen und bei der gewählten Synthese als deren Gemische anfallen, gelingt die Trennung in die reinen Stereoisomeren entweder durch Chromatographie an einem gegebenenfalls chiralen Trägermaterial, oder, sofern die racemische Verbindung der Formel I zur Salzbildung befähigt ist, durch fraktionierte Kristallisation der mit einer optisch aktiven Base oder Säure als Hilfsstoff gebildeten diastereomeren Salze. Als chirale Stationärphasen für die dünn- oder säulenchromatographische Trennung von Enantiomeren eignen sich zum Beispiel modifizierte Kieselgelträger (sogenannte Pirkle-Phasen) sowie hochmolekulare Kohlenhydrate wie Triacetylcellulose. Für analytische Zwecke sind nach entsprechender, dem Fachmann bekannter Derivatisierung, auch gaschromatographische Methoden an chiralen Stationärphasen anwendbar. Zur Enantiomerentrennung der racemischen Carbonsäuren werden mit einer optisch aktiven, in der Regel kommerziell erhältlichen Base wie (-)-Nicotin, (+)- und (-)-Phenylethylamin, Chininbasen, L-Lysin oder L- und D-Arginin die unterschiedlich löslichen diastereomeren Salze gebildet, die schwerer lösliche Komponente als Feststoff isoliert, das leichter lösliche Diastereomer aus der Mutterlauge abgeschieden, und aus den so gewonnenen diastereomeren Salzen die reinen Enantiomeren gewonnen. Auf prinzipiell gleiche Weise kann man die racemischen Verbindungen der Formel I, die eine basische Gruppe wie eine Aminogruppe enthalten, mit optisch aktiven Säuren, wie (+)-Campher-10-sulfonsäure, D- und L-Weinsäure, D- und L-Milchsäure sowie (+) und (-)-Mandelsäure in die reinen Enantiomeren überführen. Auch kann man chirale Verbindungen, die Alkohol- oder Aminfunktionen enthalten, mit entsprechend aktivierten oder gegebenenfalls N- geschützten enantiomerenreinen Aminosäuren in die entsprechenden Ester oder Amide, oder umgekehrt chirale Carbonsäuren mit carboxygeschützten enantiomerenreinen Aminosäuren in die Amide oder mit enantiomerenreinen Hydroxycarbonsäuren wie Milchsäure, in die entsprechenden chiralen Ester überführen. Sodann kann die Chiralität des in enantiomerenreiner Form eingebrachten Aminosäure- oder Alkoholrestes zur Trennung der Isomeren genutzt werden, indem man eine Trennung der nunmehr vorliegenden Diastereomeren durch Kristallisation oder

Chromatographie an geeigneten Stationärphasen vornimmt und danach den mitgeführten chiralen Molekülteil mittels geeigneter Methoden wieder abspaltet.

- 5 Saure oder basische Produkte der Verbindung der Formel I können in Form ihrer Salze oder in freier Form vorliegen. Bevorzugt sind pharmakologisch verträgliche Salze, z. B. Alkali- oder Erdalkalimetallsalze bzw. Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Hemisulfate, alle möglichen Phosphate sowie Salze der Aminosäuren, natürlicher Basen oder Carbonsäuren.

- 10 Die Herstellung physiologisch verträglicher Salze aus zur Salzbildung befähigten Verbindungen der Formel I, einschließlich deren stereoisomeren Formen, erfolgt in an sich bekannter Weise. Die Carbonsäuren bilden mit basischen Reagenzien wie Hydroxiden, Carbonaten, Hydrogencarbonaten, Alkoholaten sowie Ammoniak oder organischen Basen, beispielsweise Trimethyl- oder Triethylamin, Ethanolamin oder Triethanolamin oder auch basischen Aminosäuren, etwa Lysin, Ornithin oder Arginin, stabile Alkali-, Erdalkali oder gegebenenfalls
- 15 substituierte Ammoniumsalze. Sofern die Verbindungen der Formel I basische Gruppen aufweist, lassen sich mit starken Säuren auch stabile Säureadditionssalze herstellen. Hierfür kommen sowohl anorganische als auch organische Säuren, wie Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Phosphor-, Methansulfon-, Benzolsulfon-, p-Toluolsulfon-, 4-Brombenzol-sulfon-, Cyclohexylamidossulfon-, Trifluormethylsulfon-, Essig-, Oxal-, Wein-, Bernstein- oder
- 20 Trifluoressigsäure in Frage.

Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die Verbindungen der Formel I zur Prophylaxe und Therapie all solcher Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von Matrix-Metalloproteinase 13 beteiligt ist.

- 25 Dazu gehören degenerative Gelenkerkrankungen wie Osteoarthrosen, Spondylosen, Knorpelschwund nach Gelenktrauma oder längerer Gelenksruhigstellung nach Meniskus- oder Patellaverletzungen oder Bänderissen. Ferner gehören dazu auch Erkrankungen des Bindegewebes wie Kollagenosen, Periodontalerkrankungen, Wundheilungsstörungen und
- 30 chronische Erkrankungen des Bewegungsapparates wie entzündliche, immunologisch oder stoffwechselbedingte akute und chronische Arthritiden, Arthropathien, Myalgien und Störungen des Knochenstoffwechsels.

- 35 Die Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittel kann durch subkutane, intraartikuläre, intraperitoneale oder intravenöse Injektion erfolgen. Bevorzugt ist die intraartikuläre Injektion. Die rektale, orale, inhalative oder transdermale Applikation ist auch möglich.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, das dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens eine Verbindung der Formel I mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Träger und gegebenenfalls weiteren geeigneten

5 Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform bringt.

Die Verbindungen der Formel I werden mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmitteln vermischt und durch die üblichen Methoden in geeignete Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wässrige alkoholische oder ölige Suspensionen oder wässrige oder ölige Lösungen. Als inerte

10 Trägerstoffe können z. B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glukose oder Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie

15 Sonnenblumenöl oder Lebertran.

Zur subkutanen, intraartikulären, intraperitonealen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen gewünschtenfalls mit den dafür geeigneten Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen in Lösung, Suspension oder Emulsion

20 gebracht. Als Lösungsmittel kommen z. B. in Frage physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole, z. B. Ethanol, Propanol, Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Glukose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

Ferner finden übliche Hilfsmittel, wie Trägerstoffe, Spreng-, Binde-, Überzugs-, Quellungs-, Gleit- oder Schmiermittel, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel und Lösungsvermittler, Verwendung. Als

25 häufig verwendete Hilfsstoffe seien Magnesiumcarbonat, Titandioxid, Laktose, Mannit und andere Zucker, Talkum, Milcheiweiß, Gelatine, Stärke, Cellulose und ihre Derivate, tierische und pflanzliche Öle wie Lebertran, Sonnenblumen-, Erdnuss- oder Sesamöl, Polyethylenglykol und Lösungsmittel wie etwa steriles Wasser und ein- oder mehrwertige Alkohole wie Glycerin,

30 genannt.

Die Verbindungen der Formel I werden bevorzugt als pharmazeutische Präparate in Dosierungseinheiten hergestellt und verabreicht, wobei jede Einheit als aktiven Bestandteil eine bestimmte Dosis der Verbindung der Formel I enthält. Sie können zu diesem Zweck oral in

35 Dosen von 0,01 mg/kg/Tag bis 25,0 mg/kg/Tag, vorzugsweise 0,01 mg/kg/Tag bis 5,0 mg/kg/Tag oder parenteral in Dosen von 0,001 mg/kg/Tag bis 5 mg/kg/Tag, vorzugsweise 0,001 mg/kg/Tag

bis 2,5 mg/kg/Tag, appliziert werden. Die Dosierung kann in schweren Fällen auch erhöht werden. In vielen Fällen genügen jedoch auch geringere Dosen. Diese Angaben beziehen sich auf die Behandlung eines Erwachsenen.

5

Nachfolgend ist die Erfindung an Hand von Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1:

- 10 [4-({[6-(4-Fluoro-3-methyl-benzylcarbamoyl)-pyrimidin-4-carbonyl]-amino}-methyl)-phenoxy]-essigsäure tert-butyl ester
 (4-Formyl-phenoxy)-essigsäure tert-butyl ester: 10 g (0,0819 mol) 4-Hydroxybenzaldehyd und 15,97 g (0,0819 mol) Bromessigsäure-tert-butylester wurden in 200 mL 2-Butanon gelöst und mit 11,32 g (0,0819 mol) Kaliumcarbonat versetzt und 2 Stunden (h) unter Rückfluss erhitzt.
 15 Anschließend wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand in Wasser aufgenommen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄), abfiltriert und unter vermindertem Druck eingeeengt.

Ausbeute: 18,72 g (97%)

- 20 [4-(Hydroxyimino-methyl)-phenoxy]-essigsäure tert-butyl ester: 18,72 g (0,0792 mol) (4-Formyl-phenoxy)-essigsäure tert-butyl ester wurden in 200 mL Wasser/Ethanol (1:1) gelöst und mit 6,056 g (0,0872 mol) Hydroxylammoniumchlorid und 3,169 g (0,0792 mol) Natriumhydroxyd versetzt und 2,5 Stunden (h) unter Rückfluss gerührt. Es wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde
 25 getrocknet (MgSO₄), abfiltriert und unter vermindertem Druck eingeeengt.

Ausbeute: 19,9 g (100%) MS (ES⁺): m/e = 251,12

- (4-Aminomethyl-phenoxy)-essigsäure tert-butyl ester: 6 g (0,0239 mol) [4-(Hydroxyimino-methyl)-phenoxy]-essigsäure tert-butyl ester wurden in 10 mL Wasser/Ethanol (1:1) gelöst und über 0,06 g
 30 Pd/C (10%) bei einem Druck von 5 bar bei Raumtemperatur hydriert. Nach 3 Stunden (h) wurde über Celite abfiltriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Ausbeute: 4,26 g (75%)

6-(4-Fluoro-3-methyl-benzylcarbamoyl)-pyrimidin-4-carbonsäuremethylester: Die Verbindung wurde analog zum 6-Benzylcarbamoyl-pyrimidin-4-carbonsäuremethylester hergestellt.

35

6-(4-Fluoro-3-methyl-benzylcarbamoyl)-pyrimidin-4-carbonsäure: 8,75 g (0,0202 mol) 6-(4-Fluoro-3-methyl-benzylcarbamoyl)-pyrimidin-4-carbonsäuremethylester in 80 mL Methanol wurden mit 0,889 g (0,0222 mol) Natriumhydroxyd in 6 mL Wasser versetzt und bei Raumtemperatur (RT) gerührt. Nach 2,5 Stunden wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in 300 mL Wasser gelöst und mit konzentrierter HCl angesäuert. Der Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 5,43 g (95%) MS (ES+): m/e = 289,09

[4-({[6-(4-Fluoro-3-methyl-benzylcarbamoyl)-pyrimidin-4-carbonyl]-amino}-methyl)-phenoxy]-essigsäure tert-butyl ester: 150 mg (0,519 mmol) 6-(4-Fluoro-3-methyl-benzylcarbamoyl)-pyrimidin-4-carbonsäure wurden in 5 mL DMF gelöst, mit 170 mg (0,519 mmol) TOTU versetzt und 30 Minuten bei RT gerührt. Anschließend wurden 147,6 mg (0,62 mmol) (4-Aminomethyl-phenoxy)-essigsäure tert-butyl ester und 119,55 mg (1,038 mmol) N-Ethylmorpholin zugegeben und bei RT 12 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand über präparative HPLC (Wasser/Acetonitril) gereinigt. Die einheitlichen Fraktionen wurden unter vermindertem Druck eingengt und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 126 mg (48%) MS (ES-): m/e = 508,21

Beispiel 2:

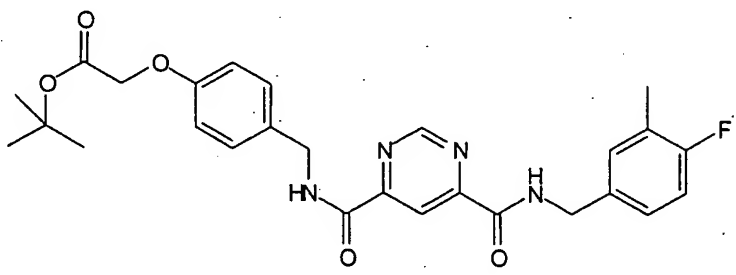
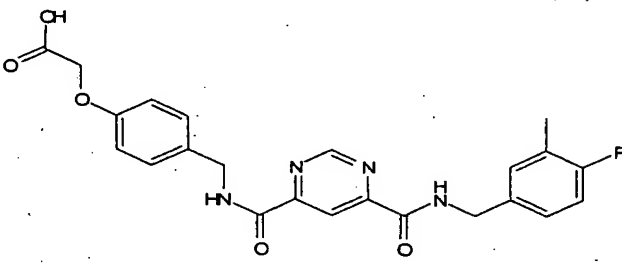
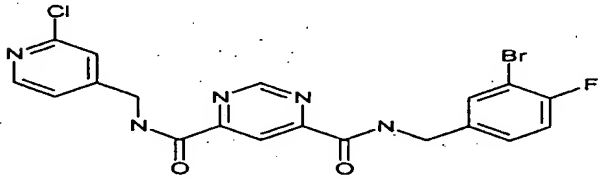
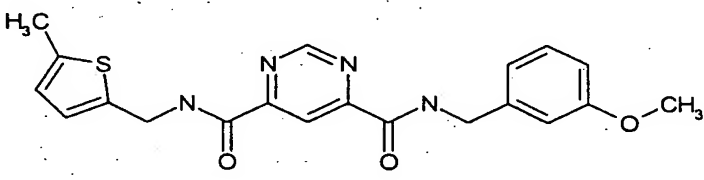
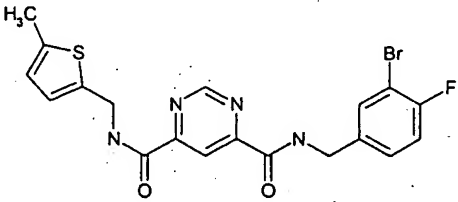
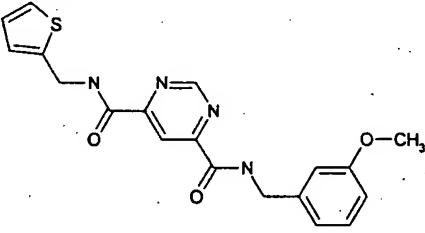
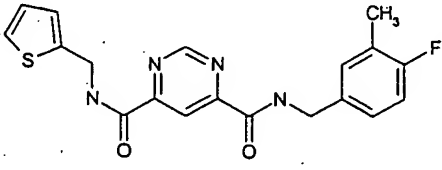
[4-({[6-(4-Fluoro-3-methyl-benzylcarbamoyl)-pyrimidin-4-carbonyl]-amino}-methyl)-phenoxy]-essigsäure 83,6 mg (0,16 mmol) [4-({[6-(4-Fluoro-3-methyl-benzylcarbamoyl)-pyrimidin-4-carbonyl]-amino}-methyl)-phenoxy]-essigsäure tert-butyl ester (Beispiel 31) wurden 4 Stunden in 90 % Trifluoressigsäure bei RT gerührt. Anschließend wurde mit Acetonitril/Wasser versetzt, der Niederschlag abfiltriert und getrocknet.

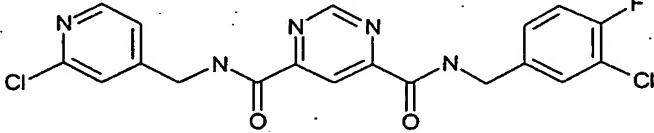
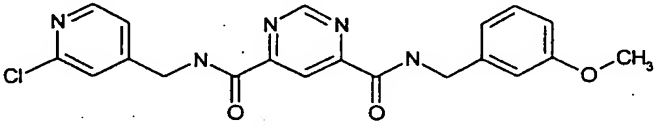
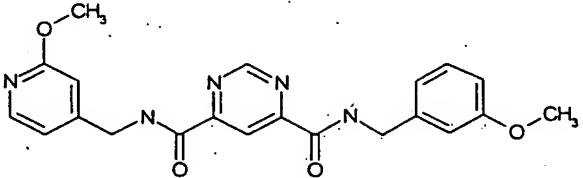
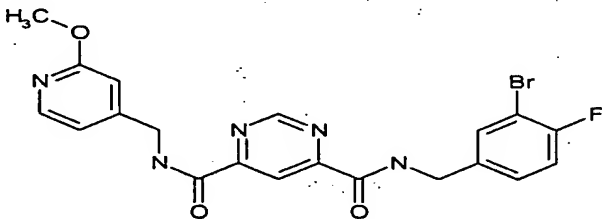
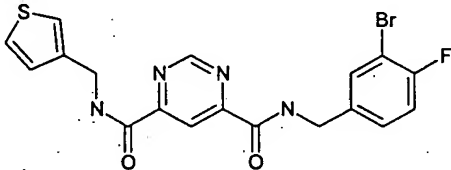
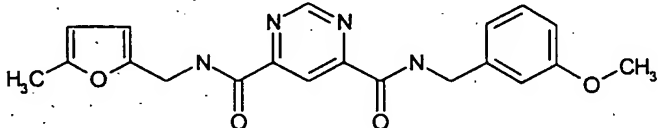
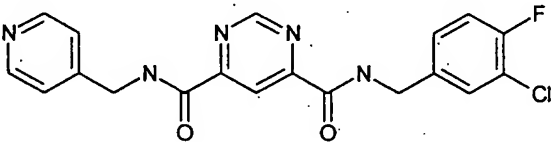
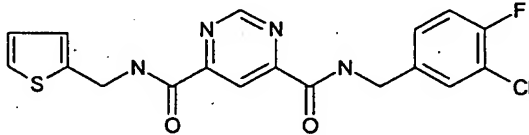
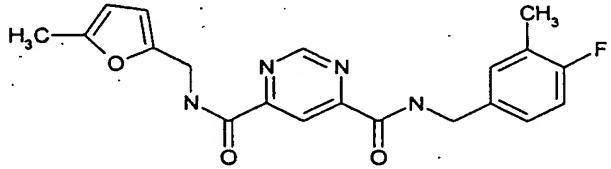
Ausbeute: 55 mg (76%) MS (ES+): m/e = 452,15

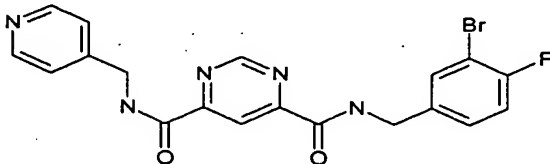
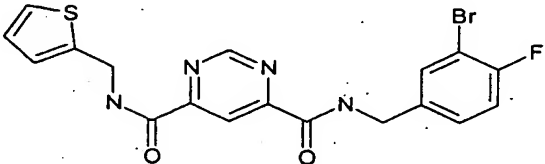
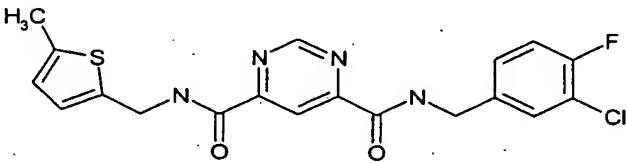
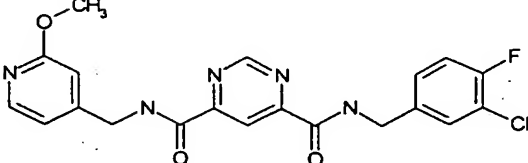
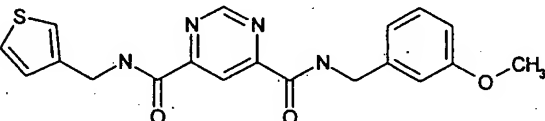
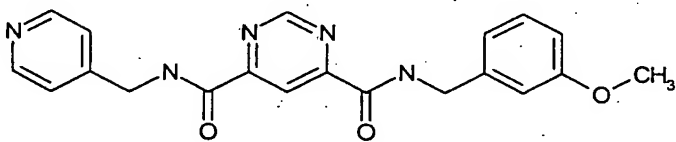
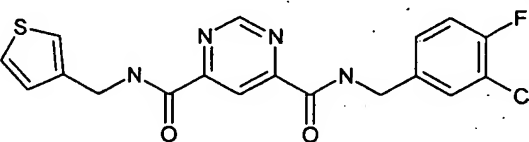
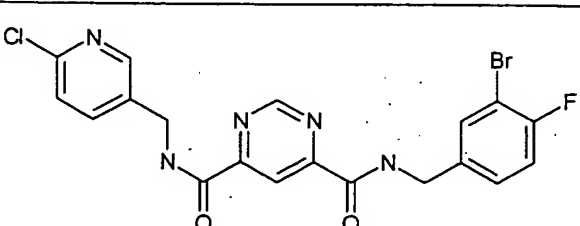
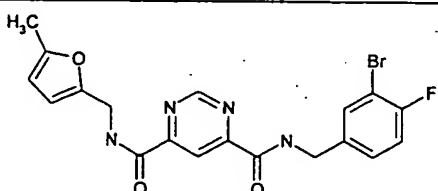
Analog zu Beispiel 1 wurden die nachfolgenden Verbindungen hergestellt.

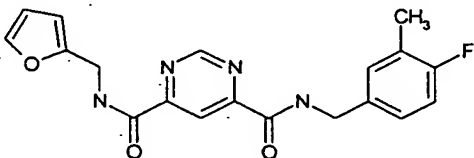
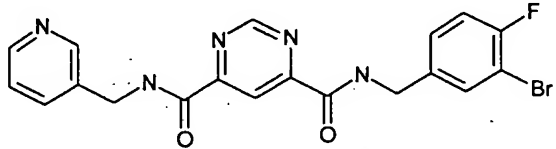
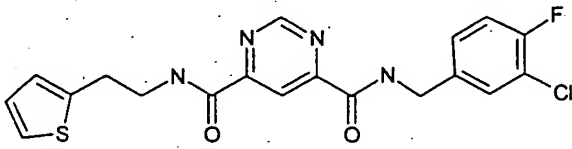
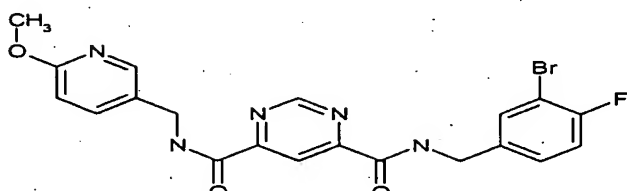
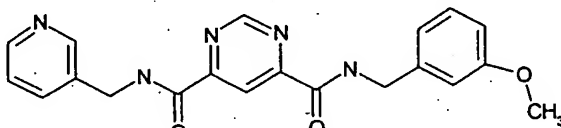
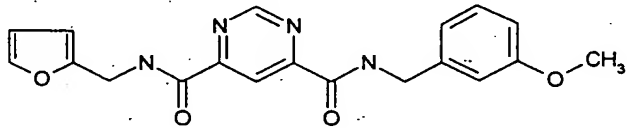
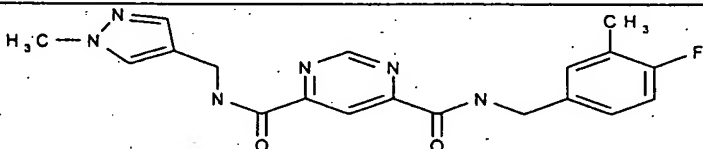
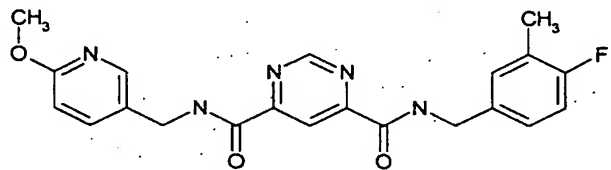
Tabelle 1:

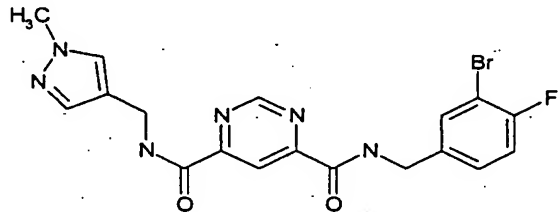
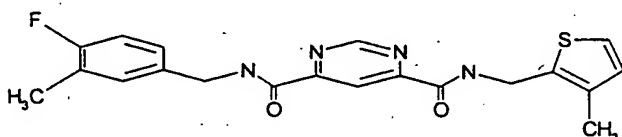
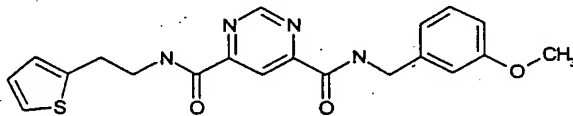
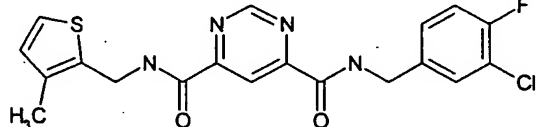
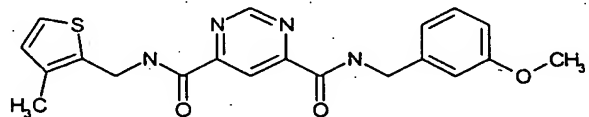
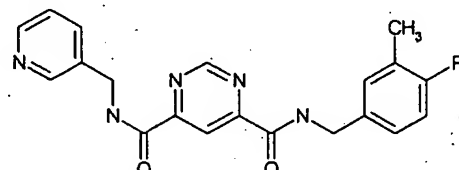
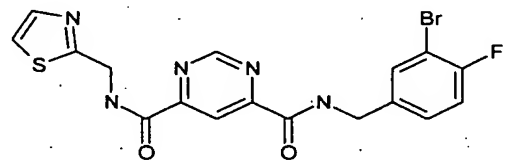
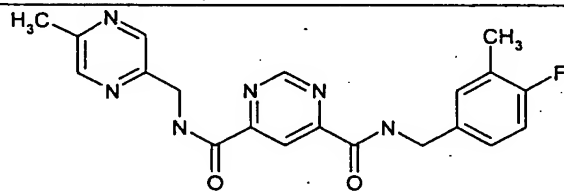
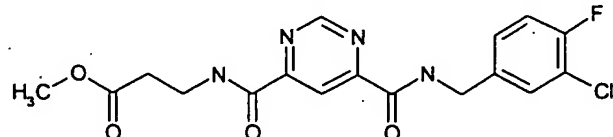
Beispiel	Struktur	MS (ESI+)
----------	----------	-----------

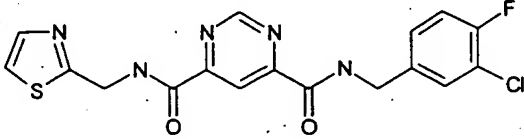
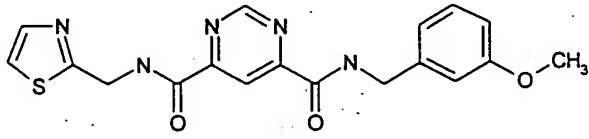
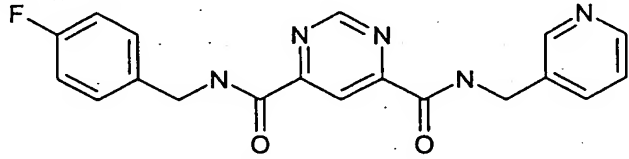
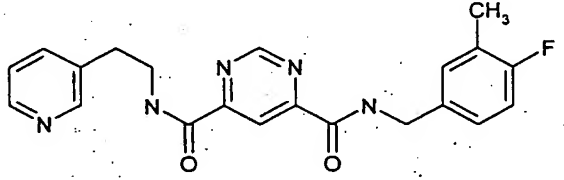
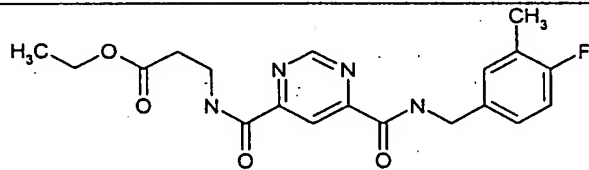
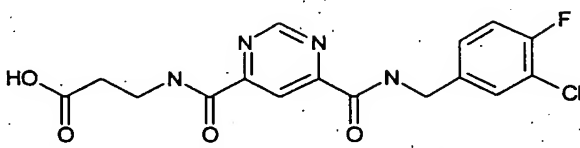
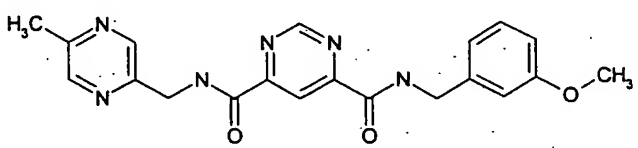
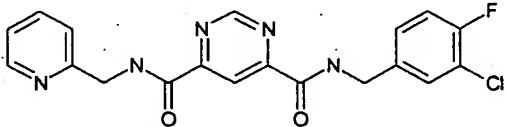
1		508,21
2		452,15
3		477,00
4		396,13
5		463,02
6		382,11
7		384,11

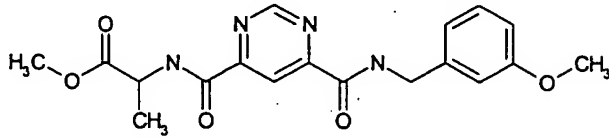
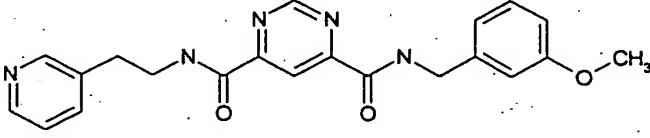
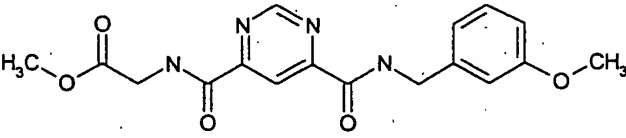
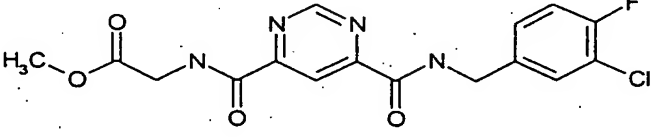
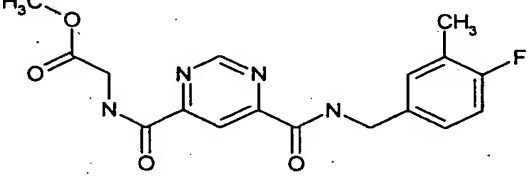
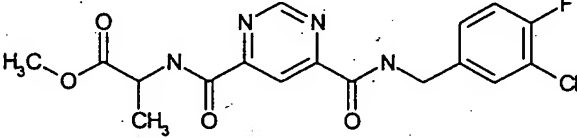
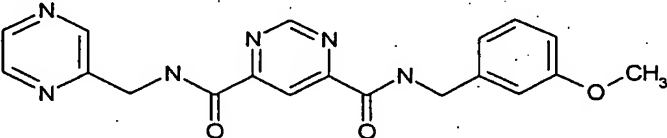
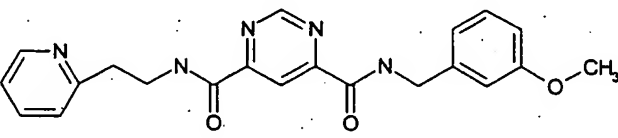
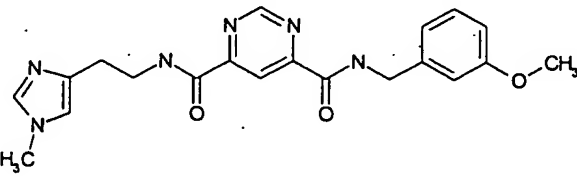
8		433,05
9		411,11
10		407,16
11		473,05
12		448,00
13		380,15
14		399,09
15		404,05
16		382,14

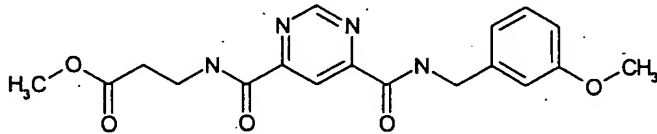
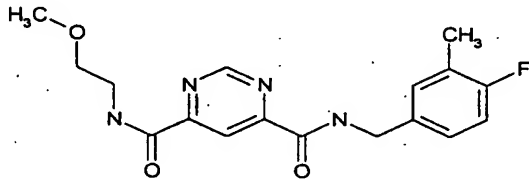
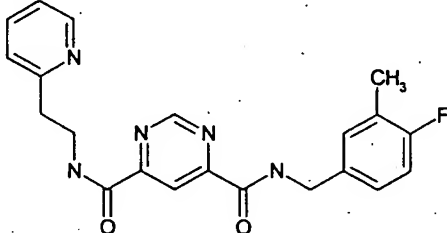
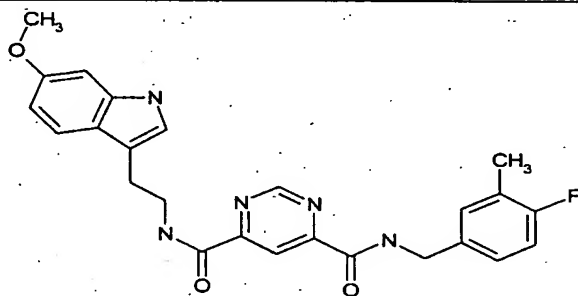
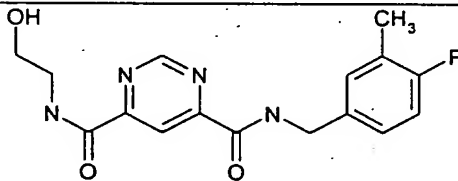
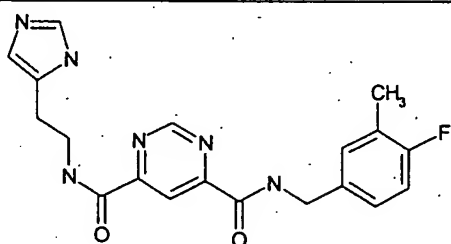
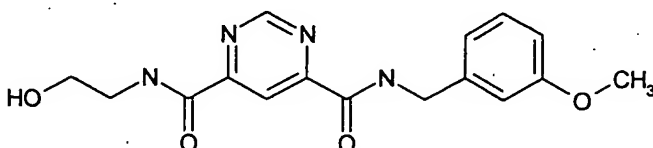
17		443,04
18		448,00
19		418,07
20		429,10
21		382,11
22		377,15
23		404,05
24		477,00
25		449,03

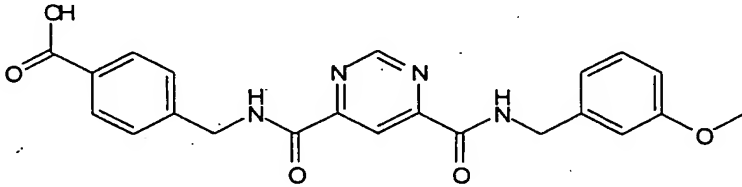
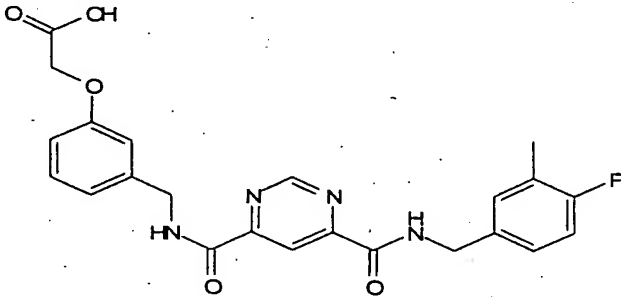
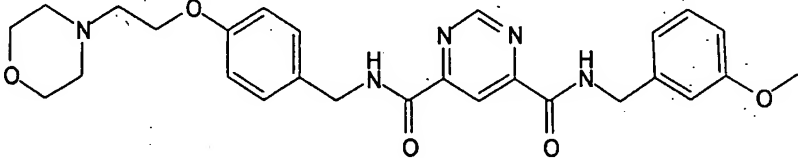
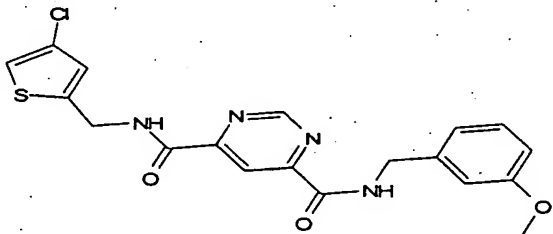
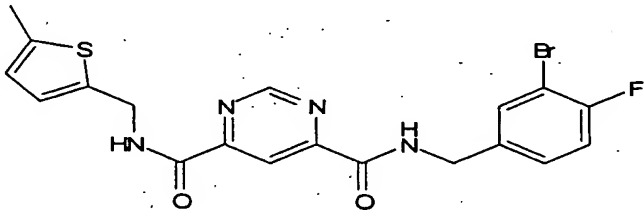
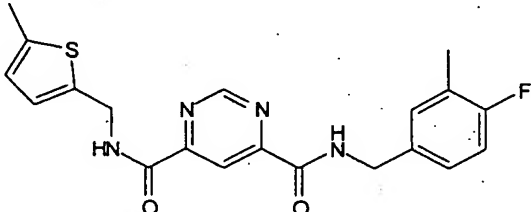
26		368,13
27		443,04
28		418,07
29		473,05
30		377,15
31		366,13
32		382,16
33		409,15

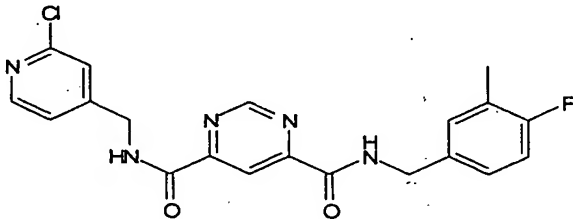
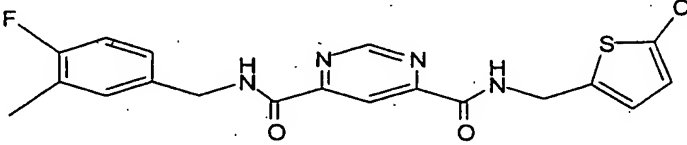
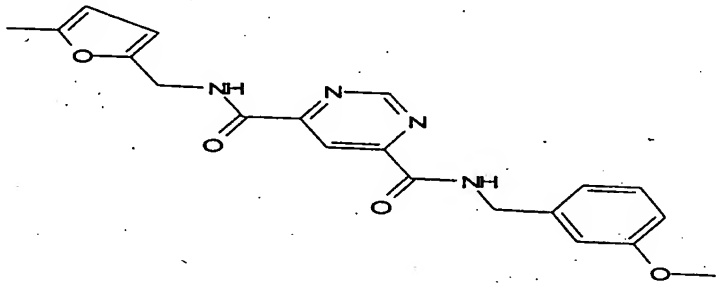
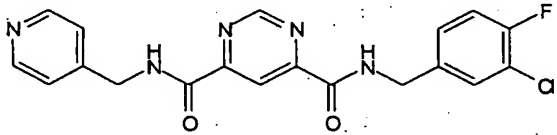
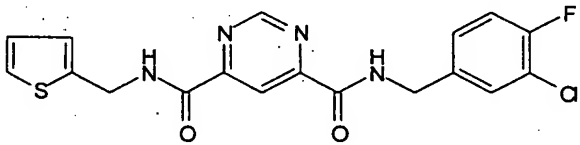
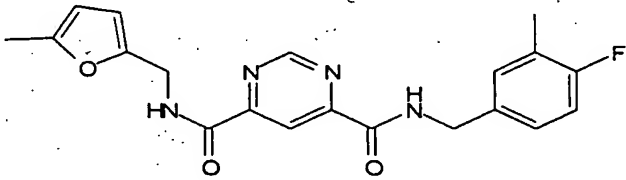
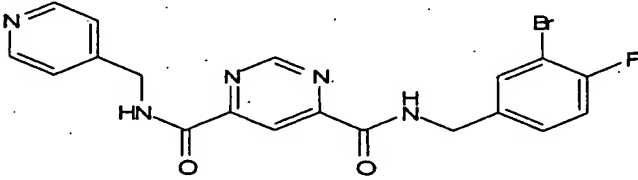
34		446,05
35		398,12
36		396,00
37		418,07
38		396,13
39		379,14
40		449,00
41		394,16
42		394,08

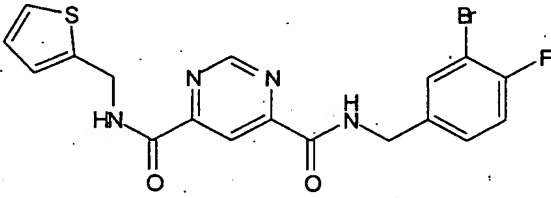
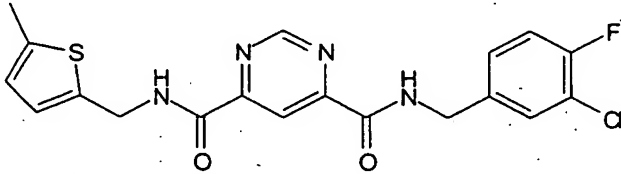
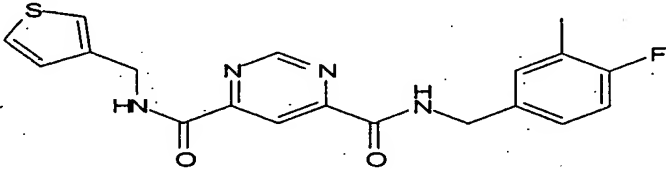
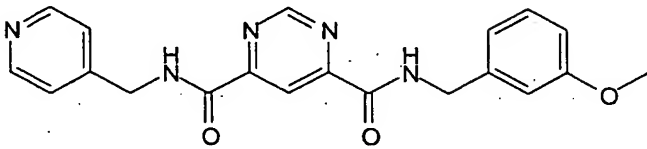
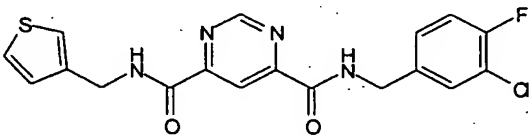
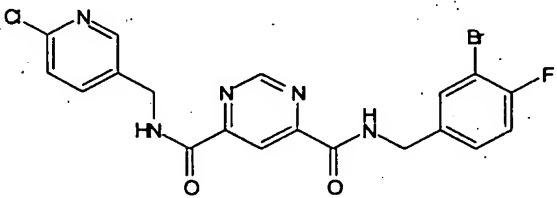
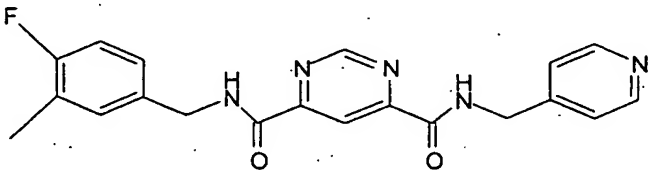
43		405,05
44		383,00
45		365,13
46		393,16
47		388,15
48		380,07
49		392,16
50		399,09

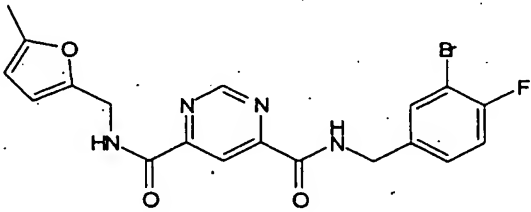
51		434,16
52		391,16
53		358,13
54		380,07
55		360,12
56		394,08
57		392,16
58		391,16
59		408,15

60		372,14
61		346,14
62		393,00
63		461,00
64		332,13
65		382,16
66		330,13

73	 <chem>COc1ccc(cc1)CN(C(=O)c2ncnc3c2cnc3)NC(=O)c4ccc(cc4)C(=O)O</chem>	420,14
74	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C(F)=C)N(C(=O)c2ncnc3c2cnc3)NC(=O)c4ccc(cc4)COc5ccc(cc5)C(=O)O</chem>	452,15
75	 <chem>COc1ccc(cc1)CN(C(=O)c2ncnc3c2cnc3)NC(=O)c4ccc(cc4)COCCN5CCOCCO5</chem>	505,23
76	 <chem>COc1ccc(cc1)N(C(=O)c2ncnc3c2cnc3)C(=O)Nc4ccc(cc4)C(=O)Nc5cc(Cl)cc(s5)</chem>	416,07
77	 <chem>Fc1cc(Br)ccc1N(C(=O)c2ncnc3c2cnc3)C(=O)Nc4ccc(cc4)C(=O)Nc5cc(C)cc(s5)</chem>	465,05
78	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C(F)=C)N(C(=O)c2ncnc3c2cnc3)NC(=O)c4ccc(cc4)C(=O)Nc5cc(C)cc(s5)</chem>	399,22

79	 <chem>Clc1ccc(cc1)CNC(=O)c2ccnc(c2)C(=O)NCc3cccc(F)c3</chem>	413,11
80	 <chem>Cc1cccc(F)c1CNC(=O)c2ccnc(c2)C(=O)NCc3cc(Cl)s3</chem>	418,07
81	 <chem>Cc1ccc(OC)cc1CNC(=O)c2ccnc(c2)C(=O)NCc3ccc(OC)cc3</chem>	380,15
82	 <chem>c1ccc(CNC(=O)c2ccnc(c2)C(=O)NCc3cc(Cl)c(F)cc3)cc1</chem>	399,09
83	 <chem>C1=CC=C(S1)CNC(=O)c2ccnc(c2)C(=O)NCc3cc(Cl)c(F)cc3</chem>	404,05
84	 <chem>Cc1ccc(OC)cc1CNC(=O)c2ccnc(c2)C(=O)NCc3cccc(F)c3</chem>	382,14
85	 <chem>Brc1cc(F)ccc1CNC(=O)c2ccnc(c2)C(=O)NCc3ccncc3</chem>	443,04

86		448,00
87		418,07
88		384,11
89		377,15
90		404,05
91		477,00
92		379,14

93		449,03
----	--	--------

Pharmakologische Beispiele

Bestimmung der enzymatischen Aktivität der katalytischen Domäne der humanen Kollagenase - 3 (MMP-13).

5

Dieses Protein wird als inaktives Pro-Enzym von der Fa. INVITEK, Berlin, erhalten (Katalog Nr. 30 100 803). Aktivierung des Proenzyms:

2 Volumenanteile Proenzym werden mit 1 Volumenanteil APMA-Lösung bei 37 °C für 1,5 Stunden inkubiert. Die APMA-Lösung wird aus einer 10 mmol/L p-Aminophenyl-Mercuric Acetate Lösung in 0,1 mmol/L NaOH durch Verdünnen mit 3 Volumenteile Tris/HCl Puffer pH7,5 (siehe unten) hergestellt. Der pH-Wert wird durch Zugabe von 1mmol/L HCl zwischen 7,0 und 7,5 eingestellt. Nach der Aktivierung des Enzyms wird dieses mit dem Tris/HCl Puffer auf eine Konzentration von 1,67 µg/mL verdünnt.

15 Zur Messung der Enzymaktivität werden 10 µL Enzymlösung mit 10 µL einer 3%igen (v/v) gepufferten Dimethylsulfoxid-Lösung (Reaktion 1) für 15 Minuten inkubiert. Zur Messung der Enzyminhibitoraktivität werden 10 µL Enzymlösung mit 10 µL einer 3%igen (v/v) gepufferten Dimethylsulfoxid-Lösung, die den Enzyminhibitor enthält, inkubiert (Reaktion 2).

20 Sowohl bei Reaktion 1 als auch bei Reaktion 2 wird nach Zugabe von 10 µL einer 3%igen (v/v) wässrigen Dimethylsulfoxid-Lösung, die 0,75 mmol/L des Substrates enthält, die Enzymreaktion fluoreszenzspektroskopisch verfolgt (328 nm (Extinktion) / 393 nm(Emission)).

Die Enzymaktivität wird dargestellt als Extinktionszunahme/Minute.

25 Die Inhibitorwirkung wird als prozentuale Hemmung nach folgender Formel berechnet:

$$\% \text{ Hemmung} = 100 - \left[\frac{\text{Extinktionszunahme/Minute in Reaktion 2}}{\text{Extinktionszunahme/Minute in Reaktion 1}} \times 100 \right].$$

Der IC₅₀, d.h. die für eine 50%ige Hemmung der Enzymaktivität erforderliche Inhibitorkonzentration wird grafisch durch Auftragen der prozentualen Hemmungen bei verschiedenen Inhibitorkonzentrationen ermittelt.

30

Die Pufferlösung enthält 0,05% Brij (Sigma, Deisenhofen, Deutschland) sowie 0,1 mol/L Tris/HCl, 0,1 mol/L NaCl, 0,01 mol/L CaCl₂ (pH=7,5).

Die Enzymlösung enthält 1,67 µg/mL der Enzymdomäne.

Die Substratlösung enthält 0,75 mmol/L des fluorogenen Substrates (7-Methoxycoumarin-4-

- 5 yl)acetyl-Pro-Leu-Gly-Leu-3-(2',4'-dinitrophenyl)-L-2,3-diaminopropionyl-Ala-Arg-NH₂ (Bachem, Heidelberg, Deutschland).

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt Ergebnisse.

10 Tabelle 2:

Beispiel	IC ₅₀ MMP13 (nM)	Beispiel	IC ₅₀ MMP13 (nM)
1	12	20	50
2	7	28	100
4	24	35	200
11	30	44	500

- 15 Bestimmung der enzymatischen Aktivität der katalytischen Domäne der humanen Neutrophilen-Kollagenase (MMP-8) und des humanen Stromelysins (MMP-3).

Die Enzyme humane Neutrophilen-Kollagenase und humanes Stromelysin wurden wie in Weithmann et al Inflamm Res, 46 (1997), Seiten 246-252, beschrieben, als aktive katalytische Domänen hergestellt, durchgeführt. Die Messung der Enzymaktivität sowie die Bestimmung der inhibitorischen Wirkung von Hemmstoffen auf die Enzymaktivität erfolgte ebenfalls wie dort beschrieben.

- 20 Die Verbindungen gemäß der obengenannten Beispiele zeigten bei der Bestimmung der humanen Neutrophilen-Kollagenase und des humanen Stromelysins jeweils IC₅₀-Werte von mehr als 100000 nM. Damit sind diese Verbindungen praktisch unwirksam bei der Inhibition von MMP 3 und 8.

- 25 Bestimmung g der Prolylhydroxylase-Hemmung nach Majamaa Eur. J. Biochem. 138 (1984) 239-245 in der Ausführung von Kaule und Guenzler Analytical Biochemistry 184 (1990) 291-297.
- 30

0,03 µg Prolyl 4-hydroxylase, die nach Kedersa, Collagen Relat. Res. 1 1981) 345-353, von homogenisierten 14 Tage alten Hühnerembryonen durch Ammoniumsulfatfällung und Affinitätschromatographie an Poly-L-Prolin-gekoppelter Sepharose 4B und anschließender DEAE-Cellulose-Chromatographie hergestellt wurde, wurde in 0,05 ml einer 0,04 M Tris-HCl-Lösung (pH=7,5), die 0,05 mM FeSO₄, 0,1 mM 2-oxo-[5-C-14]glutarat (100000 dpm), 20 µg (0,4mg/ml) (Pro-Pro-Gly)₁₀ (Protein Research Foundation, Minoh, Osaka, Japan), 1 mM Ascorbinsäure, 0,4 mg/ml Katalasae, 0,5 mM Dithiothreitol und 2 mg/ml bovines Serumalbumin, sowie die Konzentration des zu messenden Inhibitors enthält (das Vergleichsexperiment wurde ohne Inhibitor durchgeführt), für eine Stunde bei 37°C inkubiert. Daraufhin wurden 25 µl einer 20 mM Succinat- und 2-Oxoglutarat-Lösung, sowie 25 µl einer 0,16 M 2,4-DNPH-Lösung, die 30% HClO₄ enthält, zugegeben. Nach erneuter halbstündiger Inkubation bei Raumtemperatur wurde bei 3000 g für 5 Minuten zentrifugiert. Die Radioaktivität von 100 µl des Überstandes wurde durch Flüssigkeitsszintillation bestimmt. Die Herstellung des [1-C-14]Succinats wurde in dpm angegeben. Alle Chemikalien und Reagenzien wurden, soweit nicht anders vermerkt, von Sigma, Sigma D-82024 Taufkirchen bezogen.

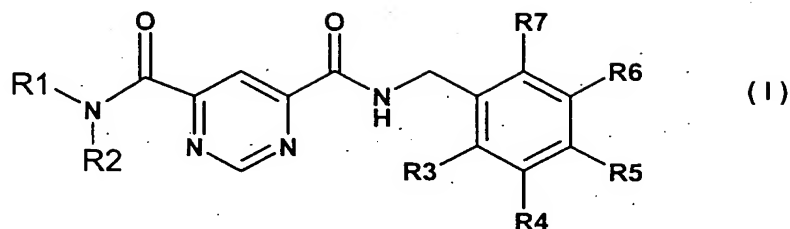
Die in Tabelle 3 geprüften Verbindungen wurden in Konzentrationen von 0,1 µM bis 1 mM eingesetzt. Wo es möglich war, wurde der IC₅₀-Wert durch graphische Extrapolarisation der Einzelergebnisse bestimmt. Dieser Wert bedeutet diejenige Konzentration von wirksamen Inhibitoren, die zu einer 50 %igen Hemmung des Enzyms führte.

Tabelle 3:

Beispiel	Prolylhydroxylase IC ₅₀ (µM)	Beispiel	Prolylhydroxylase IC ₅₀ (µM)
Pyrimidin-4,6-dicarbonsäure	1,2	70	Keine Hemmung
7	Keine Hemmung	71	Keine Hemmung
14	Keine Hemmung	72	Keine Hemmung
16	Keine Hemmung	83	Keine Hemmung
22	Keine Hemmung	84	Keine Hemmung
69	Keine Hemmung		

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I



und/oder alle stereoisomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

R1 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_6)$ -Alkyl steht,

R2 für $-(C_1-C_6)$ -Alkyl steht, wobei Alkyl ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

1. $-C(O)-O-R_8$, worin R8

1.1) Wasserstoffatom oder

1.2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet,

2. $-(C_1-C_6)$ -Alkyl- $O-R_8$, worin R8

2.1) Wasserstoffatom oder

2.2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet,

3. $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

3.1) $-(C_2-C_6)$ -Alkyl- $C(O)-O-R_8$, worin R8

3.11) Wasserstoffatom oder

3.12) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet,

3.2) $-O-(C_1-C_6)$ -Alkyl- $C(O)-O-R_8$, worin R8

3.21) Wasserstoffatom oder

3.22) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet,

3.3) $-N(R_{14})-(R_{15})$, worin R14 und R15 zusammen mit dem

Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Ring bilden, wobei für ein oder zwei

weitere Kohlenstoffatome auch ein Heteroatom aus der Reihe

Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff stehen kann und im Falle von

Stickstoff, die Stickstoffatome unabhängig voneinander unsubstituiert oder durch (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein können,

3.4) $-(CH_2)_k-N(R_9)-(R_{10})$, worin k für 2, 3, 4 oder 5 steht und R₉ und R₁₀ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

3.41) Wasserstoff oder

3.42) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeuten oder

R₉ und R₁₀ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Ring bilden, wobei für ein oder zwei weitere Kohlenstoffatome auch ein Heteroatom aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff stehen kann und im Falle von Stickstoff, die Stickstoffatome unabhängig voneinander unsubstituiert oder durch (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein können,

3.5) $-O-(C_2-C_6)$ -Alkyl-N(R₉)-R₁₀, wobei R₉ und R₁₀ die oben genannte Bedeutung haben,

3.6) $-N(R_8)-C(O)-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

3.61) Halogen,

3.62) Cyano,

3.63) Nitro,

3.64) Hydroxy,

3.65) Amino,

3.67) $-C(O)-O-(C_1-C_6)$ -Alkyl oder

3.68) $-C(O)-OH$,

4. Het, wobei Het für ein gesättigtes oder ungesättigtes monocyclisches oder bicyclisches, 3- bis 10-gliedriges heterocyclisches Ringsystem steht, das 1, 2 oder 3 identische oder verschiedene Ringheteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist durch

4.1) Halogen,

4.2) Cyano,

4.3) Nitro,

4.4) Hydroxy,

4.5) Amino,

4.6) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$,

4.7) $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$,

4.8) $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,

4.9) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,

4.10) Pyridyl oder

4.11) Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder ein oder mehrfach und unabhängig voneinander durch einen Rest aus der Reihe Halogen, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkoxy}$ und $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$ substituiert ist, und

R3, R4, R5, R6 und R7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,

2. Halogen,

3. $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiert ist,

4. $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiert ist, oder

5. $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$ stehen.

2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, wobei

R1 für Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ steht,

R2 für $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ steht, wobei Alkyl ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

1. $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R8}$, worin R8

1.1) Wasserstoffatom oder

1.2) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ bedeutet,

2. $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}-\text{O}-\text{R8}$, worin R8

2.1) Wasserstoffatom oder

2.2) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ bedeutet,

3. Phenyl, worin Phenyl ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

3.1) $-(\text{C}_2-\text{C}_4)\text{-Alkyl}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R8}$, worin R8

3.11) Wasserstoffatom oder

3.12) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ bedeutet,

3.2) $-O-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-C(O)-O-R}_8$, worin R_8

3.21) Wasserstoffatom oder

3.22) $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ bedeutet,

3.3) $-N(R_{14})-(R_{15})$, worin R_{14} und R_{15} zusammen mit dem

Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Ring bilden, wobei für ein oder zwei weitere Kohlenstoffatome auch ein Heteroatom aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff stehen kann und im Falle von Stickstoff, die Stickstoffatome unabhängig voneinander unsubstituiert oder durch $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ substituiert sein können,

3.4) $-(CH_2)_k-N(R_9)-(R_{10})$, worin k für 2, 3 oder 4 steht und R_9 und R_{10} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

3.41) Wasserstoffatom oder

3.42) $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ bedeuten oder

R_9 und R_{10} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Ring bilden, wobei für ein oder zwei weitere Kohlenstoffatome auch ein Heteroatom aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff stehen kann und im Falle von Stickstoff, die Stickstoffatome unabhängig voneinander unsubstituiert oder durch $(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ substituiert sein können,

3.5) $-O-(C_2-C_4)\text{-Alkyl-N}(R_9)\text{-}R_{10}$, wobei R_9 und R_{10} die oben genannte Bedeutung haben,

3.6) $-N(H)\text{-C(O)}-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

3.61) Halogen,

3.62) Cyano,

3.63) Nitro,

3.64) Hydroxy,

3.65) Amino,

3.67) $-C(O)\text{-O-}(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$ oder

3.68) $-C(O)\text{-OH}$,

4. Het, wobei Het für Aziridin, Oxiran, Azetidin, Pyrrol, Furan, Thiophen, Dioxol, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Pyridin, Pyran, Thiopyran, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperidin, 1,4-Dioxin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, Tetrazol, Indol, Isoindol, Benzofuran, Benzothiophen, 1,3-Benzodioxol, Benzo[1,4]dioxin, 4H-Benzo[1,4]oxazin, Indazol, Benzimidazol, Benzoxazol, Benzothiazol, Chinolin, Isochinolin, Chroman, Isochroman, Cinnolin, Chinazolin, Chinoxalin, Phthalazin, Pyridoimidazol, Pyridopyridin, Pyridopyrimidin steht und Het unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

- 4.1) Halogen,
- 4.2) Amino,
- 4.3) $-(C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkyl)$,
- 4.4) $-(C(O)-OH)$,
- 4.5) $-(C_1-C_6)-Alkyl$, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen.
- 4.6) $-O-(C_1-C_6)-Alkyl$, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,
- 4.7) Pyridyl oder
- 4.8) Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder ein oder mehrfach und unabhängig voneinander durch einen Rest aus der Reihe Halogen, $-(C_1-C_4)-Alkoxy$ und $-(C_1-C_4)-Alkyl$ substituiert ist, und

R3, R4, R5, R6 und R7 gleich oder verschieden sind und für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. $-(C_1-C_6)-Alkyl$, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiert ist, oder
4. $-O-(C_1-C_6)-Alkyl$, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiert ist, stehen.

3. Verbindung der Formel I gemäß der Ansprüche 1 oder 2, wobei

R1 für Wasserstoffatom steht,

R2 für $-(C_1-C_2)-Alkyl$ steht, wobei Alkyl ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

1. Phenyl, worin Phenyl ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

1.1) $-(C_2-C_4)\text{-Alkyl-C(O)-O-R8}$, worin R8

1.11) Wasserstoffatom oder

1.12) $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ bedeutet,

1.2) $-O-(C_1-C_4)\text{-Alkyl-C(O)-O-R8}$, worin R8

1.21) Wasserstoffatom oder

1.22) $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ bedeutet,

1.3) $-N(R14)\text{-(R15)}$, worin R14 und R15 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Rest bilden, der sich von Pyrrolidin, Piperidin, Pyrazolidin, Pyrazin, Tetrazin, Imidazolidin, Piperazin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazolidin oder Thiomorpholin ableiten lässt und im Falle von Stickstoff, die Stickstoffatome unabhängig voneinander unsubstituiert oder durch $(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ substituiert sein können,

1.4) $-(CH_2)_k\text{-N(R9)\text{-(R10)}$, worin k für 2, 3 oder 4 steht und R9 und R10 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

1.41) Wasserstoffatom oder

1.42) $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ bedeuten oder

R9 und R10 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Rest bilden, der sich von Pyrrolidin, Piperidin, Pyrazolidin, Pyrazin, Tetrazin, Imidazolidin, Piperazin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazolidin oder Thiomorpholin ableiten lässt und im Falle von Stickstoff, die Stickstoffatome unabhängig voneinander unsubstituiert oder durch $-(C_1-C_4)\text{-Alkyl}$ substituiert sein können,,

1.5) $-O-(C_2-C_4)\text{-Alkyl-N(R9)\text{-(R10)}$, wobei R9 und R10 die oben genannte Bedeutung haben,

1.6) $-N(H)\text{-C(O)\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)\text{-Alkyl}}$, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

1.61) Halogen,

1.62) $-C(O)\text{-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)\text{-Alkyl}}$ oder

1.63) $-C(O)\text{-OH}$,

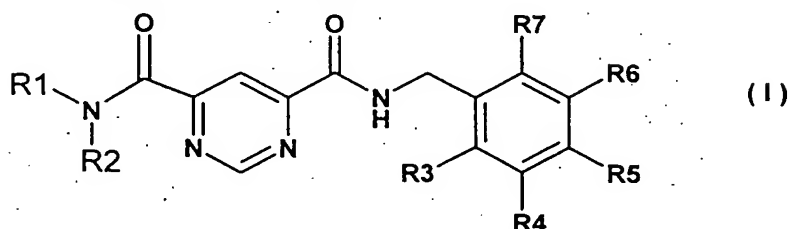
2. Het, wobei Het für Pyrrol, Furan, Thiophen, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Pyridin, Pyridazin, Pyrimidin, steht und Het unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

- 2.1) Halogen,
- 2.2) Amino,
- 2.3) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$,
- 2.4) $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$,
- 2.5) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,
- 2.6) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,
- 2.7) Pyridyl,
- 2.8) Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder ein oder mehrfach und unabhängig voneinander durch einen Rest aus der Reihe Halogen, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkoxy}$ und $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ substituiert ist, und

R3, R4, R5, R6 und R7 gleich oder verschieden sind und für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. Methyl,
4. Trifluormethyl,
5. Methoxy oder
6. Trifluormethoxy, stehen.

4. Verwendung der Verbindung der Formel I,



und/oder alle stereoisomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von Matrix-Metalloproteinase 13 beteiligt ist, wobei

R1 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_6)$ -Alkyl steht,

R2 für $-(C_1-C_6)$ -Alkyl steht, wobei Alkyl ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

1. $-C(O)-O-R_8$, worin R_8

1.1) Wasserstoffatom oder

1.2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet,

2. $-(C_1-C_6)$ -Alkyl- $O-R_8$, worin R_8

2.1) Wasserstoffatom oder

2.2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet,

3. $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

3.1) $-(C_2-C_6)$ -Alkyl- $C(O)-O-R_8$, worin R_8

3.11) Wasserstoffatom oder

3.12) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet,

3.2) $-O-(C_1-C_6)$ -Alkyl- $C(O)-O-R_8$, worin R_8

3.21) Wasserstoffatom oder

3.22) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet,

3.3) $-N(R_{14})-(R_{15})$, worin R_{14} und R_{15} zusammen mit dem

Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-

gliedrigen gesättigten Ring bilden, wobei für ein oder zwei

weitere Kohlenstoffatome auch ein Heteroatom aus der Reihe

Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff stehen kann und im Falle von

Stickstoff, die Stickstoffatome unabhängig voneinander

unsubstituiert oder durch (C_1-C_6) -Alkyl substituiert sein können,

3.4) $-(CH_2)_k-N(R_9)-(R_{10})$, worin k für 2, 3, 4 oder 5 steht und R_9 und

R_{10} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

3.41) Wasserstoff oder

3.42) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeuten oder

R_9 und R_{10} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie

gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Ring

bilden, wobei für ein oder zwei weitere Kohlenstoffatome auch

ein Heteroatom aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff

stehen kann und im Falle von Stickstoff, die Stickstoffatome unabhängig voneinander unsubstituiert oder durch (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein können,

3.5) -O-(C₂-C₆)-Alkyl-N(R₉)-R₁₀, wobei R₉ und R₁₀ die oben genannte Bedeutung haben,

3.6) -N(R₈)-C(O)-(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

3.61) Halogen,

3.62) Cyano,

3.63) Nitro,

3.64) Hydroxy,

3.65) Amino,

3.66) -C(O)-O-(C₁-C₆)-Alkyl oder

3.67) -C(O)-OH,

4. Het, wobei Het für ein gesättigtes oder ungesättigtes monocyclisches oder bicyclisches, 3- bis 10-gliedriges heterocyclisches Ringsystem steht, das 1, 2 oder 3 identische oder verschiedene Ringheteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist durch

4.1) Halogen,

4.2) Cyano,

4.3) Nitro,

4.4) Hydroxy,

4.5) Amino,

4.6) -C(O)-O-(C₁-C₆)-Alkyl,

4.7) -C(O)-OH,

4.8) -(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,

4.9) -O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,

4.10) Pyridyl oder

4.11) Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder ein oder mehrfach und unabhängig voneinander durch einen Rest aus der Reihe Halogen, (C₁-C₆)-Alkoxy und (C₁-C₆)-Alkyl substituiert ist, und

R3, R4, R5, R6 und R7 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiert ist,
4. $-O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiert ist, oder
5. $-S-(C_1-C_6)$ -Alkyl stehen.

5

10 5. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 4, wobei

R1 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht,

R2 für $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht, wobei Alkyl ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

1. $-C(O)-O-R_8$, worin R_8

1.1) Wasserstoffatom oder

1.2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeutet,

15

2. $-(C_1-C_4)$ -Alkyl- $O-R_8$, worin R_8

2.1) Wasserstoffatom oder

2.2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeutet,

3. Phenyl, worin Phenyl ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

20

3.1) $-(C_2-C_4)$ -Alkyl- $C(O)-O-R_8$, worin R_8

3.11) Wasserstoffatom oder

3.12) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeutet,

3.2) $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl- $C(O)-O-R_8$, worin R_8

25

3.21) Wasserstoffatom oder

3.22) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeutet,

3.3) $-N(R_{14})-(R_{15})$, worin R_{14} und R_{15} zusammen mit dem

Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Ring bilden, wobei für ein oder zwei

30

weitere Kohlenstoffatome auch ein Heteroatom aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff stehen kann und im Falle von Stickstoff, die Stickstoffatome unabhängig voneinander unsubstituiert oder durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sein können,

3.4) $-(CH_2)_k-N(R_9)-(R_{10})$, worin k für 2, 3 oder 4 steht und R₉ und R₁₀ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

3.41) Wasserstoffatom oder

3.42) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeuten oder

R₉ und R₁₀ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen gesättigten Ring bilden; wobei für ein oder zwei weitere Kohlenstoffatome auch ein Heteroatom aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff stehen kann und im Falle von Stickstoff, die Stickstoffatome unabhängig voneinander unsubstituiert oder durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein können,

3.5) $-O-(C_2-C_4)$ -Alkyl-N(R₉)-R₁₀, wobei R₉ und R₁₀ die oben genannte Bedeutung haben,

3.6) $-N(H)-C(O)-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

3.61) Halogen,

3.62) Cyano,

3.63) Nitro,

3.64) Hydroxy,

3.65) Amino,

3.66) $-C(O)-O-(C_1-C_6)$ -Alkyl oder

3.67) $-C(O)-OH$,

4. Het, wobei Het für Aziridin, Oxiran, Azetidin, Pyrrol, Furan, Thiophen, Dioxol, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Pyridin, Pyran, Thiopyran, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperidin, 1,4-Dioxin, 1,2-Oxazin, 1,3-Oxazin, 1,4-Oxazin, 1,2-Thiazin, 1,3-Thiazin, 1,4-Thiazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, Azepin, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, Tetrazol, Indol, Isoindol, Benzofuran, Benzothiophen, 1,3-Benzodioxol, Benzo[1,4]dioxin, 4H-Benzo[1,4]oxazin, Indazol, Benzimidazol, Benzoxazol, Benzothiazol, Chinolin, Isochinolin, Chroman, Isochroman, Cinnolin, Chinazolin, Chinoxalin, Phthalazin, Pyrdoimidazol, Pyridopyridin, Pyridopyrimidin steht und Het unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

4.1) Halogen,

4.2) Amino,

4.3) $-C(O)-O-(C_1-C_4)-Alkyl$,

4.4) $-C(O)-OH$,

4.5) $-(C_1-C_6)-Alkyl$, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,

4.6) $-O-(C_1-C_6)-Alkyl$, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,

4.7) Pyridyl oder

4.8) Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder ein oder mehrfach und unabhängig voneinander durch einen Rest aus der Reihe Halogen, $-(C_1-C_4)-Alkoxy$ und $-(C_1-C_4)-Alkyl$ substituiert ist, und

R3, R4, R5, R6 und R7 gleich oder verschieden sind und für

1. Wasserstoffatom,

2. Halogen,

3. $-(C_1-C_6)-Alkyl$, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiert ist, oder

4. $-O-(C_1-C_6)-Alkyl$, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiert ist, stehen,

6. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß der Ansprüche 4 und 5, wobei

R1 für Wasserstoffatom steht,

R2 für $-(C_1-C_2)-Alkyl$ steht, wobei Alkyl ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

1. Phenyl, worin Phenyl ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

1.1) $-(C_2-C_4)-Alkyl-C(O)-O-R_8$, worin R8

1.11) Wasserstoffatom oder

1.12) $-(C_1-C_4)-Alkyl$ bedeutet,

1.2) $-O-(C_1-C_4)-Alkyl-C(O)-O-R_8$, worin R8

1.21) Wasserstoffatom oder

1.22) $-(C_1-C_4)-Alkyl$ bedeutet,

1.3) $-N(R_{14})-(R_{15})$, worin R14 und R15 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Rest bilden, der sich von Pyrrolidin, Piperidin, Pyrazolidin, Pyrazin, Tetrazin, Imidazolidin, Piperazin,

Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazolidin oder Thiomorpholin ableiten lässt und im Falle von Stickstoff, die Stickstoffatome unabhängig voneinander unsubstituiert oder durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können,

1.4) $-(CH_2)_k-N(R_9)-(R_{10})$, worin k für 2, 3 oder 4 steht und R₉ und R₁₀ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

1.41) Wasserstoffatom oder

1.42) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeuten oder

R₉ und R₁₀ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Rest bilden, der sich von Pyrrolidin, Piperidin, Pyrazolidin, Pyrazin, Tetrazin, Imidazolidin, Piperazin, Isoxazolidin, Morpholin, Isothiazolidin oder Thiomorpholin ableiten lässt und im Falle von Stickstoff, die Stickstoffatome unabhängig voneinander unsubstituiert oder durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sein können,,

1.5) $-O-(C_2-C_4)$ -Alkyl-N(R₉)-R₁₀, wobei R₉ und R₁₀ die oben genannte Bedeutung haben, oder

1.6) $-N(H)-C(O)-(C_1-C_4)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch

1.61) Halogen,

1.62) $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder

1.63) $-C(O)-OH$,

2. Het, wobei Het für Pyrrol, Furan, Thiophen, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Pyridin, Pyridazin, Pyrimidin, steht und Het unsubstituiert oder ein- zwei- oder dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

2.1) Halogen,

2.2) Amino,

2.3) $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

2.4) $-C(O)-OH$,

2.5) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,

2.6) $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist durch Halogen,

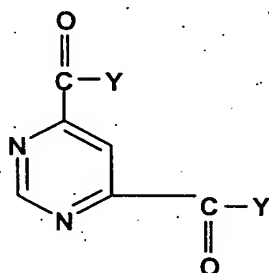
2.7) Pyridyl,

2.8) Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder ein oder mehrfach und unabhängig voneinander durch einen Rest aus der Reihe Halogen, -(C₁-C₄)-Alkoxy und -(C₁-C₄)-Alkyl substituiert ist, und

5 R₃, R₄, R₅, R₆ und R₇ gleich oder verschieden sind und für

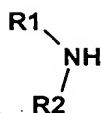
1. Wasserstoffatom,
2. Halogen,
3. Methyl,
4. Trifluormethyl,
- 10 5. Methoxy oder
6. Trifluormethoxy, stehen.

7. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 dadurch gekennzeichnet, dass lassen sich beispielsweise dadurch
15 herstellen, dass man eine Verbindung der Formel II

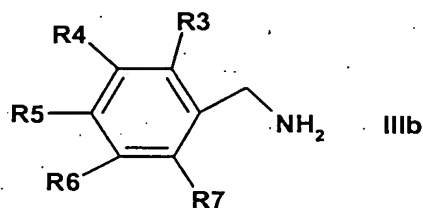


(II)

a) mit einer Verbindung der Formel IIIa oder IIIb



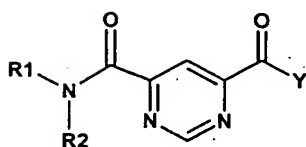
IIIa



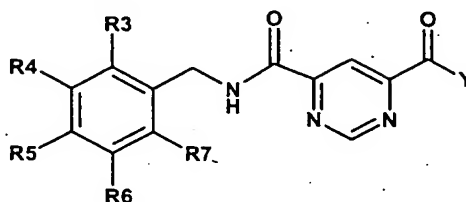
IIIb

20 umsetzt, wobei R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und R₇ die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Y Halogen, Hydroxyl oder C₁-C₄-Alkoxy ist oder zusammen mit der Carbonylgruppe einen Aktivester oder ein gemischtes Anhydrid bildet, wobei eine Verbindung der Formel I gebildet wird und die
25 Reaktionsprodukte gegebenenfalls in ihre physiologisch verträglichen Salze überführt, oder

- b) eine Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel IIIa oder IIIb zu einer Verbindung der Formel IVa oder IVb.



(IVa)



(IVb)

umsetzt, wobei R1 bis R7 die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Y Halogen, Hydroxyl oder C₁-C₄-Alkoxy ist oder zusammen mit der Carbonylgruppe einen Aktivester oder ein gemischtes Anhydrid bildet und die Verbindung der Formel IVa oder IVb gegebenenfalls reinigt und anschließend mit einer Verbindung der Formel IIIa oder IIIb in eine Verbindung der Formel I überführt.

8. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt von mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.
9. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 4 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie von Erkrankungen, an deren Verlauf eine verstärkte Aktivität von Matrix-Metalloproteinase 13 beteiligt ist, wobei es sich dabei um degenerativen Gelenkerkrankungen wie Osteoarthrosen, Spondylosen, Knorpelschwund nach Gelenktrauma oder längerer Gelenksruhigstellung nach Meniskus- oder Patellaverletzungen oder Bänderrissen handelt oder um Erkrankungen des Bindegewebes wie Kollagenosen, Periodontalerkrankungen, Wundheilungsstörungen und chronische Erkrankungen des Bewegungsapparates wie entzündliche, immunologisch oder stoffwechselbedingte akute und chronische Arthritiden, Arthropathien, Myalgien und Störungen des Knochenstoffwechsels oder um Krebserkrankungen wie Brustkrebs handelt.

Selektive MMP-13 Inhibitoren

5

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Pyrimidin-4,6-dicarbon-säurediamide zur selektiven Inhibition der Kollagenase (MMP 13). Die Pyrimidin-4,6-dicarbon-säurediamide können daher zur Behandlung degenerativer Gelenkerkrankungen eingesetzt werden.